Aus dem Diabetes-Forschungsinstitut an der Universität Düsseldorf
- Lehrstuhl für Innere Medizin -

Prof. Dr. F. Arnold Gries

DOPPELBLINDSTUDIE ZUM EFFEKT VON BM 11.189 AUF DIE TAGESPROFILE VON PARAMETERN DES KOHLENHYDRAT- UND FETTSTOFFWECHSELS VON STATIONÄR BEHANDELTEN PATIENTEN MIT MANIFESTEM DIABETES MELLITUS

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

EVA-MARIA DICKMANN

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0014

Aus dem Diabetes-Forschungsinstitut an der Universität Düsseldorf
- Lehrstuhl für Innere Medizin -

Prof. Dr. F. Arnold Gries

DOPPELBLINDSTUDIE ZUM EFFEKT VON BM 11.189 AUF DIE TAGESPROFILE VON PARAMETERN DES KOHLENHYDRAT- UND FETTSTOFFWECHSELS VON STATIONÄR BEHANDELTEN PATIENTEN MIT MANIFESTEM DIABETES MELLITUS

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

EVA-MARIA DICKMANN

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf: gez.: Prof. Dr. Straßburg

Referent: gez.: Prof. Dr. F. Arnold Gries

Korreferent: gez.: Prof. Dr. Zimmermann

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Ziel der Untersuchung	6
3.	Eigene Untersuchungen	6
3.1.	Versuchsplan	6
3.2.	Prüfpräparate	9
3.3.	Charakterisierung der Patienten	10
3.3.1.	Auswahl	10
3.3.2.	Ausgefallene Patienten	10
3.3.3.	Antidiabetische Medikation	11
3.3.4.	Diätetische Behandlung	11
3.3.5.	Geschlecht	12
3.3.6.	Alter	12
3.3.7.	Relatives Körpergewicht	13
3.4.	Labormethoden	14
3.5.	Statistische Methoden	14
3.6.	Ergebnisse	15
3.6.1.	Körpergewicht	15
3.6.2.	Tagesprofile	15
3.6.3.	Uringlukoseausscheidung	24
3.6.4.	Zusammenfassende Beurteilung	28
3.7.	Nebenwirkungen	28
4.	Diskussion	29
5.	Zusammenfassung	36
6.	Abbildungen	39
7.	Literatur	74

1. EINLEITUNG

Der Diabetes mellitus führt noch heute, mehr als 50 Jahre nach der Einführung des Insulins in die Therapie, zu einer häufig beträchtlich eingeschränkten Lebenserwartung (MARKS u. CRALL, 1971), die hauptsächlich auf Gefäßerkrankungen zurückzuführen ist; sie führen in 3/4 der Fälle schließlich zum Tode (BLUMENTHAL u. Mitarb., 1964). Der Manifestationszeitpunkt und der Schweregrad des Verlaufs der diabetischen Angiopathie hängen wesentlich ab vom Erfolg, mit dem es gelingt, die diabetische Stoffwechselstörung auszugleichen (JOHNSON, 1960, CONSTAM, 1967, GRIES, 1976).

Beim Diabetiker treten sowohl Störungen des Kohlenhydrat- als auch des Fettstoffwechsels auf (HIRSCH u. Mitarb., 1953, ALBRINK u. MAN, 1958, GRIES, 1967, GRIES u. OBERDISSE, 1970). Der stets vorhandene absolute oder relative Insulinmangel führt einerseits zur Hyperglykämie, andererseits zur Steigerung der Fettmobilisation und Hemmung der Speicherung zirkulierender Serumlipide (GRIES u. Mitarb., 1964, GRIES, 1967, GRIES u. OBERDISSE, 1970). Hieraus resultieren erhöhte Serumspiegel von freien Fettsäuren, Glyzerin und Triglyzeriden, die eine Verschlechterung des Kohlenhydratstoffwechsels zur Folge haben (GRIES, 1967, GRIES u. OBERDISSE, 1970, HASSELBLATT, 1971).

Die beim Diabetiker vorliegende Fettstoffwechselstörung verursacht eine relative Insulinresistenz des Organismus. Anhand verschiedener Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß 1.) die Insulinsekretion in Korrelation zum Triglyzeridspiegel steht (FARQUHAR u. Mitarb., 1966, REAVEN u. Mit-

arb., 1967, SAILER u. Mitarb., 1968, GRÜNEKLEE u. Mitarb., 1969) und 2.) bei erhöhten Serumtriglyzeriden die Wirkung von exogen zugeführtem Insulin auf den Blutzuckerspiegel herabgesetzt ist (DAVIDSON u. ALBRINK, 1965, GRÜNEKLEE u. Mitarb., 1969a, GRÜNEKLEE u. Mitarb., 1969b). Die beim Diabetiker häufig vorhandene Hyperlipidämie bewirkt also ihrerseits eine relative Unterempfindlichkeit gegenüber endogenem und exogenem Insulin.

Über nachteilige Auswirkungen eines erhöhten Serumspiegels der freien Fettsäuren auf den Glukosestoffwechsel wurde ebenfalls berichtet (HALES u. RANDLE, 1963, RANDLE u. Mitarb., 1963, GRIES, 1967, GRIES u. OBERDISSE, 1970, HASSELBLATT, 1971, MEHNERT, 1972 u.a.). Einige Versuche, unter physiologischen Bedingungen die Serumspiegel der freien Fettsäuren oder Ketokörper mit der Glukosetoleranz zu korrelieren, fielen jedoch negativ aus (YOUNG u. Mitarb., 1967, BUTTERFIELD u. WHICHELOW, 1968, TRAGL u. Mitarb., 1970). Verschiedene Untersuchungen führten schließlich zu einer Klärung des beobachteten Zusammenhanges zwischen Hyperlipazidämie und Blockierung des peripheren Glukosestoffwechsels.

1963 gelang es Randle, anhand von Beobachtungen an isolierter Zwerchfell- und Herzmuskulatur von gesunden Ratten, solchen mit Diabetes mellitus und fastenden Tieren einen Kausalzusammenhang herzustellen zwischen erhöhten Spiegeln der freien Fettsäuren als Ausdruck gesteigerter Lipolyse einerseits und peripherer Blockierung der Glukoseutilisation durch eine Hemmung des Glukosestoffwechsels der Muskulatur andererseits (RANDLE u. Mitarb., 1963). Grundlage der Hypothese vom "fatty-acid-glucose-cycle" (RANDLE u. Mitarb., 1963) war die Feststellung, daß ein erhöhtes

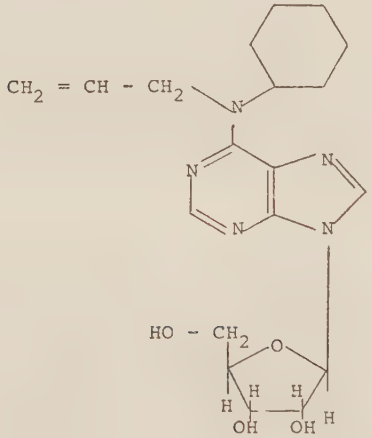
Angebot von freien Fettsäuren oder Ketokörpern zu einer Blockierung von Glukoseaufnahme, Glykolyse und Pyruvatoxydation und zur Stimulation der Fettsäureoxydation führte.

In Versuchen am isoliert perfundierten Skelettmuskel konnte Berger einen direkten Einfluß von Fettsäuren und Azetoazetat auf die Glukoseaufnahme und Glykolyserate des Skelettmuskels ausschließen (BERGER, 1975). Er zeigte damit, daß die von Randle aufgestellte Theorie des Glukose-Fettsäure-Zyklus nicht übertragbar ist auf den Glukosestoffwechsel der Skelettmuskulatur, der wegen des hohen relativen Anteils dieses Gewebes an der Gesamtmuskelmasse die Kohlenhydratstoffwechselsituation wesentlich beeinflußt. Berger wies schließlich nach, daß eine Einschränkung der Glukoseoxydation im Muskel erfolgen kann, ausgelöst durch ein erhöhtes Angebot von Ketokörpern an den Skelettmuskel. Die vermehrte Oxydation von Ketokörpern führt über eine Steigerung der Azetyl-Co-A-Konzentration im Gewebe zu einer Hemmung der Pyruvatoxydation, da Azetyl-Co-A den Komplex der Pyruvatdehydrogenase inhibiert; damit wird die Glukoseendoxydation verhindert (BERGER, 1975). Die Ketonämie ist also der Faktor, der schließlich zur Hemmung der Glukoseendoxydation führen kann.

Die vorausgegangenen Ausführungen machen deutlich, daß in die Therapie des Diabetes mellitus die Beseitigung der Fettstoffwechselstörung mit einbezogen werden muß. Die ersten derartigen Therapieversuche liegen lange zurück. Schon 1875 wurde nach Gabe von Azetylsalizylsäure eine deutliche Besserung des Glukosestoffwechsels bei dekompensiertem Diabetes mellitus beobachtet (EBSTEIN u. MÜLLER, 1875, EBSTEIN, 1876, BARTELS, 1878). Genaues über die Wirkungsweise dieser Substanz wurde erst viel später bekannt.

1961 gelang es Carlson und Östmann, einen hemmenden Effekt der Azetylsalizylsäure auf die Lipolyse nachzuweisen (CARLSON u. ÖSTMANN, 1961). In der Folgezeit kamen verschiedene wirksamere Medikamente mit antilipolytischer Wirkung zur Anwendung.

Ein weiteres Präparat mit lipolysehemmenden Eigenschaften, die im Tierversuch und am gesunden Menschen nachgewiesen werden konnten, ist in den letzten Jahren entwickelt worden: BM 11.189 (JÄGER, 1977). Bei dieser noch in der klinischen Erprobung stehenden Substanz handelt es sich um ein N 6 - disubstituiertes Adenosinderivat: N (6) -alyl - N (6) cyclohexyladenosin.
Strukturformel:



Molgewicht: 389,46 ; Summenformel: $C_{19}H_{27}N_5O_4$.

Bei den pharmakodynamischen Wirkungen standen die Senkung der freien Fettsäuren, des ß-Hydroxybutarats, des Glyzerins und der Triglyzeride im Vordergrund. Antilipolytische Effekte ließen sich bei Ratten bereits mit 5 µg/kg intraperitoneal bzw. 12,5 µg/kg oral nachweisen. Ein eindeutiger Effekt auf den Kohlenhydratstoffwechsel gesunder Tiere war nicht zu beobachten.

Bei Versuchen an gesunden Probanden ließ sich bereits mit einer Einzeldosis von 2,5 mg eine Senkung des freien Glyzerins und der freien Fettsäuren erzielen. Höhere Dosen bewirkten stärkere und länger anhaltende Effekte. Bei Vergleichsuntersuchungen der Tagesprofile der freien Fettsäuren Gesunder senkte BM 11.189 nach einwöchiger Behandlung die freien Fettsäuren stärker als ß-Pyridylcarbinol oder Placebo (JÄGER, 1977).

An isolierten Fettzellen von Ratten hemmte BM 11.189 in einer Konzentration von 10^{-5}M die Noradrenalin-stimulierte Lipolyse deutlich. Ähnliche Ergebnisse wurden mit Fettzellen adipöser Patienten erzielt.

In vitro konnte die Aktivität der Azetyl-Co-A-Carboxylase in einer Konzentration von 2×10^{-4}M auf etwa die Hälfte verringert werden; deshalb wurde in vivo eine Beeinflussung der Fettsäurebiosynthese vermutet.

Untersuchungen über den therapeutischen Effekt von BM 11.189 bei Patienten mit Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörung sind bisher nicht bekannt.

2. ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Ziel der vorliegenden Doppelblind-Cross-over-Untersuchung sollte die Überprüfung des lipolysehemmenden Effektes von BM 11.189 an übergewichtigen, sulfonylharnstoffbehandelten Patienten mit manifestem Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie sein, die von Seiten des Kohlenhydratstoffwechsels nicht optimal eingestellt waren. Ausgegangen wurde von der Hypothese, daß bei Patienten mit Diabetes mellitus, die eine erhöhte Serumkonzentration der freien Fettsäuren aufweisen, durch Hemmung der Lipolyse eine gesteigerte Glukoseutilisation und damit eine Verbesserung des Kohlenhydratstoffwechsels erzielt werden könnte.

In zwei unabhängigen Gruppen sollte die Wirksamkeit von BM 11.189 im Vergleich zu Placebo nach jeweils 7-tägiger Therapie anhand der Tagesprofile von Blutzucker, Triglyzeriden, freien Fettsäuren und Glyzerin ermittelt werden. Die Glukoseausscheidung im Tages- und Nachturin sowie das Körpergewicht sollten erfaßt werden.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Versuchsplan

Die Prüfanordnung ist aus Abbildung 1 ersichtlich. Die Studie wurde mit zwei unabhängigen Gruppen durchgeführt. Insgesamt 20 Patienten wurden zufällig den Gruppen A und B

Abbildung 1: Prüfplan der Doppelblindstudie zum Effekt von BM 11.189 auf die Tagesprofile von Parametern des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels bei stationären Patienten mit manifestem Diabetes mellitus

Vorwert	Therapieperiode 1	Therapieperiode 2
	Gruppe A (n=10): 3 x 1 Tabl. BM 11.189 (= 3x10 mg) Gruppe B (n=10): 3 x 1 Tabl. BM 11.189 Placebo	Gruppe A (n=10): 3 x 1 Tabl. BM 11.189- Placebo Gruppe B (n=10): 3 x 1 Tabl. BM 11.189 (= 3x10 mg)
Tag 1	Tag 2 - 8	Tag 9 - 15

Termin	1	2	3
Tagesprofile von Blutzucker freien Fettsäuren Glyzerin Triglyzeriden Abnahmezeitpunkte: 7.30, 10.00, 12.30, 15.00, 17.30, 20.00, 0.00, 7.30 Uhr	x	x	x
Körpergewicht	x	x	x
Glukose im Tagesurin Glukose im Nachturin	x	x	x

Tabelle 1: Randomisierungsliste der Doppelblindstudie zum Effekt von BM 11.189 auf die Tagesprofile von Parametern des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels bei stationären Patienten mit manifestem Diabetes mellitus.

Reihenfolge Gruppe A: BM 11.189/Placebo
Reihenfolge Gruppe B: Placebo/BM 11.189

Patient Nr.	Reihenfolge
1	B
2	A
3	B
4	A
5	B
6	B
7	A
8	A
9	B
10	B
11	B
12	A
13	A
14	A
15	B
16	A
17	A
18	B
19	A
20	B

zugeteilt. Das Randomisierungsschema ist in Tabelle 1 dargestellt. In der 7-tägigen Therapieperiode 1 erhielten Patienten der Gruppe A 3 x 1 Tablette entsprechend 3 x 10mg BM 11.189 täglich, die Patienten der Gruppe B 3 x 1 Placebo-Tablette täglich. In der 7-tägigen Therapieperiode 2 erhielten Patienten der Gruppe A 3 x 1 Placebo-Tablette täglich, die der Gruppe B 3 x 1 Tablette entsprechend 3 x 10 mg der Wirksubstanz.

Am 1., 8. und 15. Untersuchungstag wurden Tagesprofile von Blutzucker, Triglyzeriden, freien Fettsäuren und Glyzerin ermittelt. Dazu wurde den Patienten Blut zu den Zeitpunkten 7.30, 10.00, 12.30, 15.00, 17.30, 20.00, 0.00 und 7.30 Uhr des darauffolgenden Tages mit Hilfe einer durch eine Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung offengehaltenen Venenverweilkanüle nach mindestens 30-minütigem vorherigen Liegen und Ausschaltung von körperlicher Belastung während des gesamten Versuchstages abgenommen. An den drei Untersuchungstagen wurde außerdem die Glukose im Tages- und Nachturin quantitativ bestimmt und das Körpergewicht erfaßt.

3.2. Prüfpräparate

3.2.1. BM 11.189 - Wirksubstanz

BM 11.189/02, Tabletten zu 10 mg, Charge 809 429 A. Diese Charge war leicht retardiert, 85%ige Freisetzung wurde nach zwei Stunden, 100%ige Freisetzung drei Stunden nach der Einnahme erreicht.

3.2.2. BM 11.189 - Placebo

BM 11.189/02, Tabletten (Laktose), Charge 809 428 A.

3.3. Charakterisierung der Patienten

3.3.1. Auswahl

Die Untersuchung wurde an stationären Patienten des Diabetes-Forschungsinstitutes an der Universität Düsseldorf durchgeführt. In die Prüfung wurden nur übergewichtige, sulfonylharnstoffbehandelte Patienten mit manifestem Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie, die von Seiten des Kohlenhydratstoffwechsels nicht optimal eingestellt waren, einbezogen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Verlängerung der PQ-Zeit im EKG und Frauen im gebärfähigen Alter. Die Patienten waren über die Studie aufgeklärt worden und hatten ihr Einverständnis erteilt.

3.3.2. Ausgefallene Patienten

Die Patienten Nr. 6 und 10 konnten nicht in die statistische Auswertung einbezogen werden, da bei ihnen während des Untersuchungszeitraumes die Dosis des oralen Antidiabetikums reduziert werden mußte. Beobachtete Stoffwechseländerungen hätten in diesen Fällen nicht eindeutig zugeordnet werden können. Die Daten der Patienten Nr. 2, 3 und 11 konnten nicht mit ausgewertet werden, da bei ihnen das Körpergewicht im Untersuchungszeitraum um mehr als 5 kg abnahm. Die Daten des Patienten Nr. 19 konnten ebenfalls nicht verwertet werden, da die Studie hier vorzeitig abgebrochen werden mußte, weil eine Entgleisung des Glukosestoffwechsels die Injektion von Insulin erforderlich machte. Damit lagen von den 20 in die Studie einbezogenen Patienten 14 auswertbare Protokolle vor.

3.3.3. Antidiabetische Medikation

Tabelle 2 gibt Auskunft über die medikamentöse antidiabetische Therapie der 14 in die Studie einbezogenen Patienten.

Antidiabetische Therapie		Anzahl Patienten	
		Gruppe A (n=8)	Gruppe B (n=6)
Glibenclamid	5 mg	1	1
	10 + 5 mg	6	4
Gliquidon	60 + 30 mg	1	1

Tabelle 2: Antidiabetische Therapie der 14 in die Studie einbezogenen Diabetiker während der Doppelblindstudie zum Effekt von BM 11.189 auf die Tagesprofile von Parametern des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels

3.3.4. Diätetische Behandlung

Alle Patienten erhielten während des gesamten Untersuchungszeitraumes eine Reduktionsdiät mit einem einschließlich einer mindestens einwöchigen Vorphase jeweils konstanten Kaloriengehalt. Die Nährstoffrelationen der Kost aller Patienten waren gleich, der Kaloriengehalt unterschiedlich.

Mahlzeiten wurden um 8.00, 10.30, 13.00, 15.30, 18.00 und 21.30 Uhr eingenommen.

3.3.5. Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung der Patienten in Gruppe A und B ist aus Tabelle 3 ersichtlich.

	Anzahl Patienten	
	Gruppe A (n=8)	Gruppe B (n=6)
männlich	0	1
weiblich	8	5

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung der 14 in die Doppelblindstudie zum Effekt von BM 11.189 auf die Tagesprofile von Parametern des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels einbezogenen Diabetiker

3.3.6. Alter

Das mittlere Lebensalter (Median) der Patienten der Gruppe A betrug 60,0 , das der Gruppe B 66,5 Jahre. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Die Verteilung auf die Dekaden ist in Tabelle 4 dargestellt.

Dekade	Anzahl Patienten	
	Gruppe A (n=8)	Gruppe B (n=6)
5.		1
6.	5	
7.	2	3
8.	1	2

Tabelle 4: Alter der in die Doppelblindstudie zum Effekt von BM 11.189 auf die Tagesprofile von Parametern des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels einbezogenen Patienten; Verteilung auf die Dekaden.

3.3.7. Relatives Körpergewicht

Das relative Körpergewicht jedes Probanden lag über 1.20 . Das mittlere relative Körpergewicht (Median), bezogen auf das Idealgewicht (ANON, 1959), betrug in der Gruppe A 1.37, in der Gruppe B 1.46 . Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant.

3.4. Labormethoden

Glukose im Blut und Urin wurde enzymatisch nach SCHMIDT (1961), Triglyzeride entweder nach EGGSTEIN und KREUTZ (1966) oder vollenzymatisch nach WAHLEFELD (1974) bestimmt. Es war jedoch gewährleistet, daß innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes (Therapieperiode 1 und 2) pro Patient nur eine Triglyzeridbestimmungsmethode angewandt wurde. Glyzerin wurde nach KREUTZ (1962), die freien Fettsäuren nach DOLE und MEINERTZ (1960) ermittelt.

3.5. Statistische Methoden

Die Mediane aller Parameter für jeden Untersuchungszeitpunkt eines jeden der drei Testtage wurden getrennt nach Gruppen A und B ermittelt. Für jeden Parameter eines jeden Kollektivs wurden entsprechend der errechneten Mediane Tagesprofilkurven gezeichnet. Die Flächen unter den Tagesprofilkurven der Gruppe A und B wurden nach KOCH (1972) statistisch miteinander verglichen. Mit Hilfe des Wilcoxon-Testes konnte getrennt nach Kollektiven eine Korrelation zwischen Ausgangswert und Einfluß von BM 11.189 für alle Parameter gezeichnet werden.

3.6. Ergebnisse

Das den Tabellen und Abbildungen zugrundeliegende Datenmaterial ist in Tabelle 5 zusammengefaßt. Die Meßergebnisse sind in Abbildung 12.1 - 12.14 (Anhang) graphisch dargestellt.

3.6.1. Körpergewicht

In Abbildung 2a ist das Verhalten des absoluten Körpergewichts der Gruppe A und B während des Untersuchungszeitraumes dargestellt. Der Ausgangswert der Gruppe A lag im Vergleich zu dem der Gruppe B deutlich niedriger. Während der Therapieperiode 1 nahm das Körpergewicht unabhängig von der BM 11.189 - Medikation in beiden Gruppen im gleichen Ausmaß ab. Ein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert bestand für beide Gruppen jedoch nicht. In der Therapieperiode 2 blieb das Körpergewicht in beiden Gruppen nahezu konstant.
Abbildung 2b zeigt den Zusammenhang zwischen der Höhe des Ausgangsgewichtes und der relativen Änderung des Körpergewichts nach einwöchiger Einnahme von BM 11.189. Es zeigt sich, daß die relative Änderung nicht abhängig ist von der Höhe des Ausgangsgewichtes.

3.6.2. Tagesprofile von Blutzucker, Triglyzeriden, freien Fettsäuren und Glyzerin

In Tabelle 6 sind die Flächen unter den Ausgangs-Tagesprofilkurven (im Zeitraum von 7.30 Uhr des Untersuchungstages bis 7.30 Uhr des nächsten Tages) für die Parameter Glukose, Triglyzeride, freie Fettsäuren und Glyzerin, getrennt nach

GLUKOSE [mmol/l]

Pat. Nr.	Termin I								Termin II								Termin III							
	7.30	10.00	12.30	15.00	17.30	20.00	0.00	7.30	7.30	10.00	12.30	15.00	17.30	20.00	0.00	7.30	7.30	10.00	12.30	15.00	17.30	20.00	0.00	7.30
1	9,94	11,66	8,49	6,94	4,94	6,16	6,94	9,32	9,21	9,10	6,22	4,11	4,77	7,44	7,27	9,16	9,88	10,21	7,60	6,33	5,66	6,05	6,83	8,66
	11,27	12,32	13,27	11,21	9,33	10,05	10,38	10,21	11,10	12,82	13,49	11,82	11,21	12,65	11,88	10,10	13,99	11,99	14,04	11,66	12,71	10,77	8,77	12,16
	11,32	14,71	13,65	11,16	10,21	11,71	9,60	10,05	7,99	10,55	9,60	8,55	7,66	9,71	7,66	8,38	8,49	10,21	8,38	9,10	7,83	8,88	7,94	8,27
7	9,94	11,43	10,21	10,33	8,66	10,21	10,49	7,94	6,27	8,49	8,05	7,44	6,44	9,38	7,55	4,83	6,33	8,99	8,27	6,22	6,88	7,27	7,55	6,55
8	8,78	11,66	12, 2	12,16	9,21	9,10	6,83	6,16	6,27	9,32	11,38	10,66	8,27	8,88	6,83	5,72	8,34	12,32	13,04	11,49	8,60	10,60	9,66	7,44
9	13,60	10,82	8,33	8,49	9,82	12,04	10,49	13,10	10,88	10,35	6,27	7,77	8,33	9,71	8,49	9,82	6,77	6,49	4,00	6,11	5,99	7,27	5,99	6,77
10	11,71	11,49	9,94	9,99	8,83	11,27	10,99	10,10	8,83	10,55	9,38	9,44	8,71	11,27	8,49	8,83	9,49	10,99	9,44	8,88	7,33	9,77	8,33	9,32
11	11,71	13,43	12,65	12,60	11,27	12,38	10,66	11,49	13,04	14,10	11,99	11,60	10,99	14,10	12,65	11,38	13,76	14,54	15,82	15,76	12,38	14,10	13,10	12,21
14	9,88	9,88	8,44	8,60	7,27	9,32	8,05	9,44	8,33	9,16	8,99	8,55	6,83	10,10	7,72	8,38	8,33	9,21	6,77	8,16	7,10	10,66	6,11	7,83
15	14,60	13,60	11,38	11,38	11,82	12,93	11,38	9,44	5,88	10,38	9,88	5,66	6,55	8,44	7,16	4,66	4,72	8,27	6,44	5,50	7,16	9,16	6,72	4,56
16	9,32	9,21	5,72	5,49	5,50	7,60	5,99	7,66	9,55	11,05	10,55	8,77	7,66	9,60	8,38	9,21	7,77	8,21	5,83	5,55	5,66	5,27	7,22	6,77
17	6,83	7,60	5,88	3,10	5,88	6,83	5,66	6,44	4,27	5,38	5,22	5,05	4,72	5,61	4,77	4,22	5,27	7,27	5,77	5,66	5,83	5,77	4,50	5,11
19	12,54	12,60	10,38	11,54	9,82	11,60	10,82	11,49	10,82	11,99	11,32	10,88	8,77	11,66	9,55	11,21	7,88	10,16	10,32	8,88	5,50	10,77	5,16	8,88
20	11,27	15,32	11,82	13,15	12,27	15,98	12,54	11,04	9,71	11,71	10,93	12,04	10,55	12,15	11,71	7,94	4,16	6,44	7,44	10,05	9,77	9,93	9,55	4,33

TRIGLYZERIDE [mmol/l]

1	2,67	2,33	2,43	2,83	3,62	4,66	3,45	2,84	1,87	1,98	2,45	2,69	2,57	2,13	1,92	2,20	2,17	2,16	1,97	1,96	2,12	2,52	2,13	2,19
4	2,33	2,39	2,52	2,86	2,70	2,59	3,03	2,70	2,10	2,13	2,71	2,70	3,52	3,63	2,52	2,35	2,38	2,79	2,78	2,77	3,04	2,73	2,59	2,98
5	4,70	5,31	6,01	6,32	6,57	5,62	5,08	5,62	5,79	5,50	5,75	7,11	6,70	5,81	5,03	5,94	5,16	5,14	5,73	6,93	6,48	6,28	4,77	6,10
7	2,79	2,70	2,83	3,42	3,08	2,94	2,92	2,87	1,82	1,65	1,57	2,25	2,46	2,71	2,12	2,73	2,62	2,17	3,52	3,91	2,96	3,31	2,87	3,53
8	4,66	4,86	4,80	6,83	6,10	6,66	7,00	6,21	4,44	5,07	6,25	6,62	7,03	6,15	6,16	6,83	6,11	6,51	8,46	9,95	10,71	12,69	10,32	7,74
9	9,61	10,41	10,34	10,75	9,84	9,93	8,53	10,53	4,16	4,17	4,58	5,48	4,55	3,82	3,66	3,76	2,29	2,36	2,67	3,12	2,66	2,63	2,39	2,66
12	2,86	2,92	3,52	4,18	2,98	2,96	3,00	3,52	1,86	1,97	2,37	2,67	2,31	2,54	2,27	1,29	3,72	2,68	2,57	2,74	2,44	2,78	2,50	2,43
13	4,10	4, 6	5,67	6,70	4,96	5,21	4,94	4,42	3,99	4,40	5,16	6,21	4,69	5,11	5,78	4,55	2,66	2,96	3,37	5,13	4,51	3,50	3,39	3,73
14	5,08	5,26	5,15	4,82	4,00	4,08	4,08	4,38	2,75	3,18	3,40	2,84	2,51	2,77	2,52	2,85	3,15	3,26	3,68	3,84	3,23	2,62	2,79	3,12
15	4,18	4,15	4,26	4,24	4,67	5,05	3,72	4,41	3,67	3,39	3,30	3,30	3,48	3,48	3,84	4,10	3,11	3,24	3,06	3,23	3,45	3,44	3,23	3,02
16	1,56	1,72	1,84	2,13	2,03	2,33	1,62	1,54	1,76	2,01	2,26	2,04	1,41	1,69	1,98	1,15	1,57	1,77	1,98	1,90	2,16	2,30	2,10	2,27
17	2,75	2,71	2,60	2,57	2,65	2,90	1,97	2,69	2,18	2,16	2,36	2,43	2,23	2,20	2,38	2,43	2,08	2,16	2,31	2,33	2,26	2,04	2,06	2,08
18	2,99	2,70	3,08	2,97	2,78	3,17	2,77	3,35	1,79	1,98	2,21	2,58	2,17	2,08	2,10	2,16	2,02	2,21	2,22	2,47	2,47	2,58	2,46	2,08
20	3,13	3,83	4,1	4,59	4,54	4,32	3,90	4,35	4,10	4,16	4,32	4,62	4,17	3,89	3,72	3,90	2,62	2,75	3,27	3,52	3,21	2,96	2,50	2,98

Tabelle 5: Einzelmeßergebnisse aller Parameter der in die Studie zum Effekt von BM 11.189 einbezogenen Patienten

	GLYZERIN [µmol/l]																							
	Termin I								Termin II								Termin III							
Pat. Nr.	7.30	10.00	12.30	15.00	17.30	20.00	0.00	7.30'	7.30	10.00	12.30	15.00	17.30	20.00	0.00	7.30'	7.30	10.00	12.30	15.00	17.30	20.00	0.00	7.30'
1	130	57	59	66	115	63	93	48	75	62	85	66	107	109	88	74	162	79	88	84	57	85	58	74
4	111	40	90	100	103	66	138	210	117	74	97	214	107	73	99	78	127	76	271	129	142	156	110	211
5	90	93	139	147	195	192	204	155	230	117	156	193	251	196	194	218	158	131	138	144	123	123	121	142
7	103	59	68	55	85	102	58	95	290	81	95	103	118	93	111	105	103	88	108	81	124	152	135	131
8	143	117	106	81	73	81	43	282	137	55	59	57	53	49	61	186	126	70	73	92	108	87	92	109
9	111	84	130	130	152	111	129	98	95	77	85	79	121	67	108	74	139	85	114	93	125	64	116	122
12	101	33	49	40	45	60	110	88	154	49	82	100	86	85	123	126	165	79	85	87	114	92	96	87
13	155	61	79	83	76	92	101	142	121	96	123	90	116	95	137	123	153	92	122	146	161	178	141	144
14	124	74	96	75	78	71	86	141	190	121	92	111	98	96	75	200	120	82	84	234	125	96	99	138
15	98	96	116	101	96	96	112	97	169	86	110	263	278	268	216	198	54	36	75	63	55	37	57	54
16	99	33	55	64	49	79	101	99	110	89	139	51	136	123	125	230	109	70	73	73	95	74	98	95
17	240	133	120	92	129	95	121	120	131	55	91	98	97	61	91	113	125	72	71	72	109	147	54	96
19	99	66	87	76	111	85	125	215	137	76	163	82	101	91	117	99	66	39	42	41	65	40	89	61
20	111	70	89	129	100	81	139	129	121	72	98	71	118	68	96	141	139	81	92	98	86	62	78	148
	FREIE FETTSÄUREN [µmol/l]																							
1	728	409	295	356	487	364	378	453	784	373	328	428	537	612	592	778	1094	827	710	789	683	740	849	827
4	761	962	419	461	498	315	687	922	1015	816	978	1116	843	792	-	970	702	461	675	453	608	729	649	917
5	798	514	647	769	1081	803	1134	869	1081	748	755	551	694	591	478	663	1198	850	533	367	657	729	389	1131
7	777	480	415	311	458	300	415	697	1091	785	697	667	756	622	689	850	842	758	783	595	766	852	756	825
8	1057	819	680	631	652	683	669	824	1043	778	683	538	603	644	743	1084	1380	814	606	422	510	587	651	830
9	1081	567	688	933	1259	959	1169	1034	1007	549	594	527	808	530	755	885	1034	567	530	610	572	480	859	983
12	638	479	497	452	436	553	638	851	1197	532	604	857	910	652	785	1130	878	771	654	665	854	753	931	891
13	1189	444	555	594	560	547	736	1005	1089	626	665	547	713	568	970	984	1152	600	826	849	844	934	907	1162
14	833	484	463	529	494	563	515	444	1065	734	452	408	429	534	416	976	707	492	494	573	494	529	513	797
15	910	686	778	686	697	673	718	970	1233	536	621	831	842	821	857	1436	831	600	621	647	726	592	784	849
16	690	170	286	517	322	689	806	965	1037	579	879	379	816	1037	937	1239	894	668	694	652	734	713	774	902
17	825	581	563	529	689	550	815	752	871	697	834	936	768	558	768	1186	847	757	694	813	905	1086	860	863
19	834	742	752	726	836	978	1136	1278	1215	1068	1081	963	1173	797	1109	1241	1436	1241	970	673	613	757	700	1316
20	1032	633	752	879	856	721	962	1187	1130	762	851	632	934	721	865	1090	1120	672	758	711	651	516	762	1012

Tabelle 5: Einzelmeßergebnisse aller Parameter der in die Studie zum Effekt von BM 11.189 einbezogenen Patienten

Abb. 2a: Verhalten des Körpergewichts der 14 stationären Patienten mit manifestem Diabetes mellitus bei der Doppelblinduntersuchung zum Effekt von BM 11.189

A = Gruppe A (n = 8)
B = Gruppe B (n = 6)

——— Verum
----- Placebo

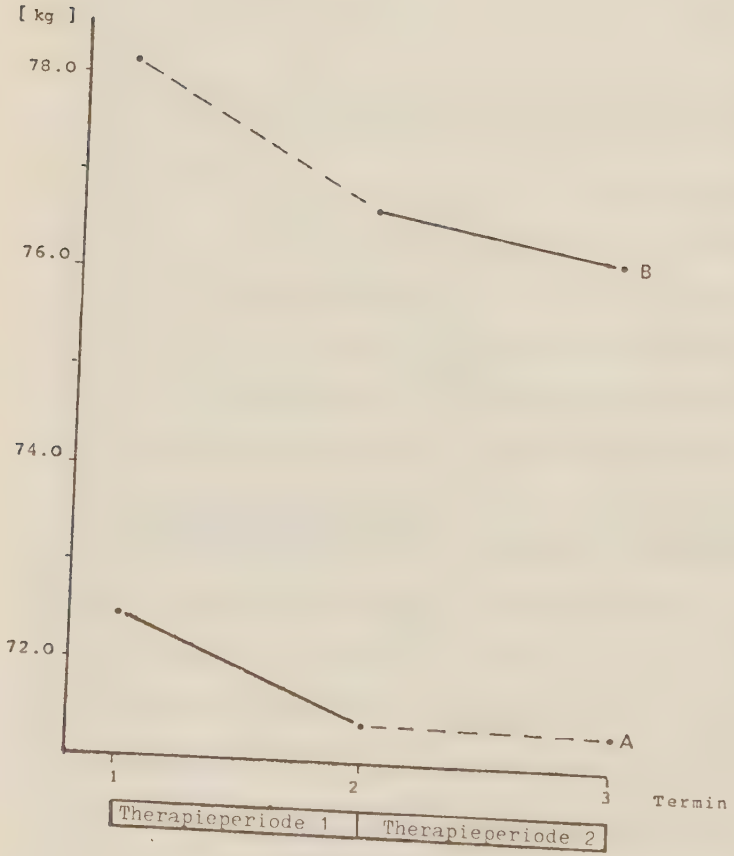


Abb. 2b: Zusammenhang zwischen Ausgangswert und relativer Änderung des Körpergewichtes nach einwöchiger Therapie mit BM 11.189

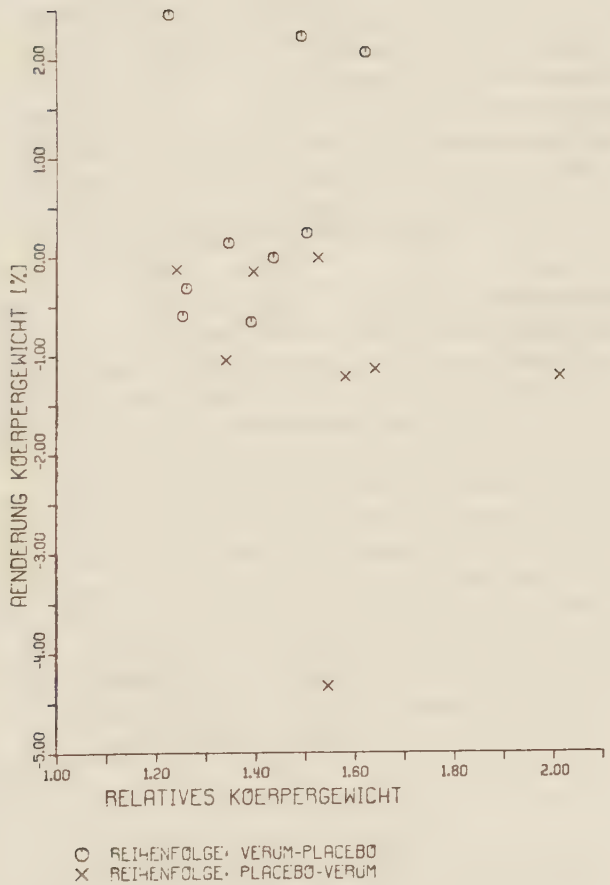


Tabelle 6: Flächen unter den Tagesprofilkurven (im 24-Stunden-Zeitraum) von Parametern des Kohlenhydrat- und Fettstoffwehcsels bei der Doppelblindstudie zum Effekt von BM 11.189 bei 14 stationären Patienten mit manifestem Diabetes mellitus (Mediane)

		Fläche unter der Kurve	
		Gruppe A (n=8)	Gruppe B (n=6)
Ausgangswert	Glukose	226.9	270.1
	Triglyzeride	74.2	102.1
	Freie Fettsäuren	14 842.5	21 286.3
	Glyzerin	2 285.0	2 715.0
Differenz BM 11.189 minus Placebo	Glukose	3.6	- 39.2
	Triglyzeride	- 7.4	- 5.9
	Freie Fettsäuren	24.8	-1142.8
	Glyzerin	-139.5	- 658.6

Gruppen A und B, dargestellt. Obwohl sich die Werte der Ausgangsprofile der oben genannten Parameter bei beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden, lagen diese Meßwerte in der Gruppe B höher als in der Gruppe A. Bei Betrachtung der Differenz BM 11.189 minus Placebo wird deutlich, daß bezüglich der Flächen unter den Kurven für Glukose, freie Fettsäuren und Glyzerin durch die Wirksubstanz ein größerer senkender Effekt in der Gruppe B als in der Gruppe A zu verzeichnen ist. Anhand der Abbildungen 8, 10 und 11, die das Verhältnis zwischen Ausgangswert und Änderung des Serumspiegels von Glukose, freien Fettsäuren und Glyzerin nach 7-tägiger Therapie mit BM 11.189 bei jedem Probanden zu jedem einzelnen Meßpunkt darstellen, läßt sich kein Zusammenhang erkennen zwischen der Höhe der Ausgangswerte und dem Maß der Änderung.

Abbildung 3 zeigt die Blutzuckertagesprofile an den drei Untersuchungsterminen für die Gruppe A und B. Die höheren Ausgangswerte der Gruppe B treten deutlich hervor. In der Gruppe A konnte keine eindeutige Einwirkung von BM 11.189 auf das Blutzuckertagesprofil verzeichnet werden. In der Gruppe B lag der Blutzucker im Tagesprofil am Termin 2 wesentlich niedriger als am Termin 1; es muß jedoch berücksichtigt werden, daß während dieses Zeitraumes das Körpergewicht abnahm. Ein deutlicher senkender Effekt von BM 11.189 auf das Blutzuckertagesprofil war bei diesen Patienten am Termin 3 zu erkennen. Während des zweiten Untersuchungszeitraumes wurde bei diesem Kollektiv nur noch eine geringe Reduktion des Körpergewichts registriert. Die Senkung des Blutzuckerspiegels könnte deshalb mit BM 11.189 in Zusammenhang gebracht werden.

Abb. 3: 24-Stunden-Tagesprofilkurven des Blutzuckers der 14 stationären Patienten mit manifestem Diabetes mellitus bei der Doppelblinduntersuchung zum Effekt von BM 11.189

A = Gruppe A (n = 8)
B = Gruppe B (n = 6)

Termin 1, 2, 3 : vergl. Abb. 1 (S. 7)

—— Verum
----- Placebo
— — Ausgangswert

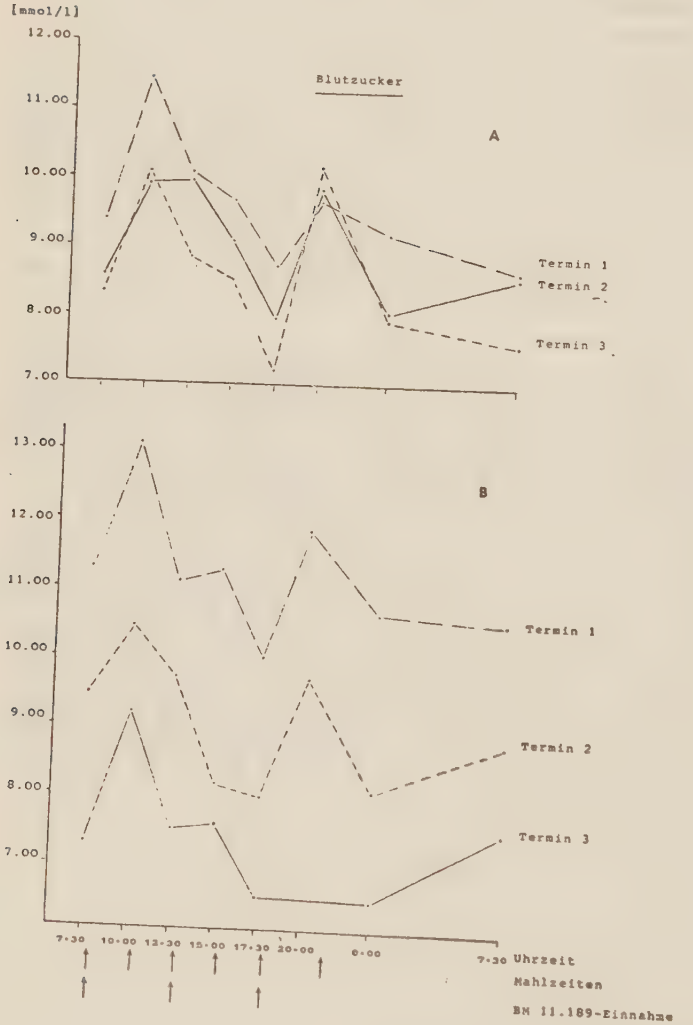


Abb. 4: 24-Stunden-Tagesprofilkurven der Triglyzeride der 14 stationären Patienten mit manifestem Diabetes mellitus bei der Doppelblinduntersuchung zum Effekt von BM 11.189

A = Gruppe A (n = 8)
B = Gruppe B (n = 6)
Termin 1, 2, 3 : vergl. Abb. 1 (S. 7)

—— Verum
----- Placebo
— — Ausgangswert

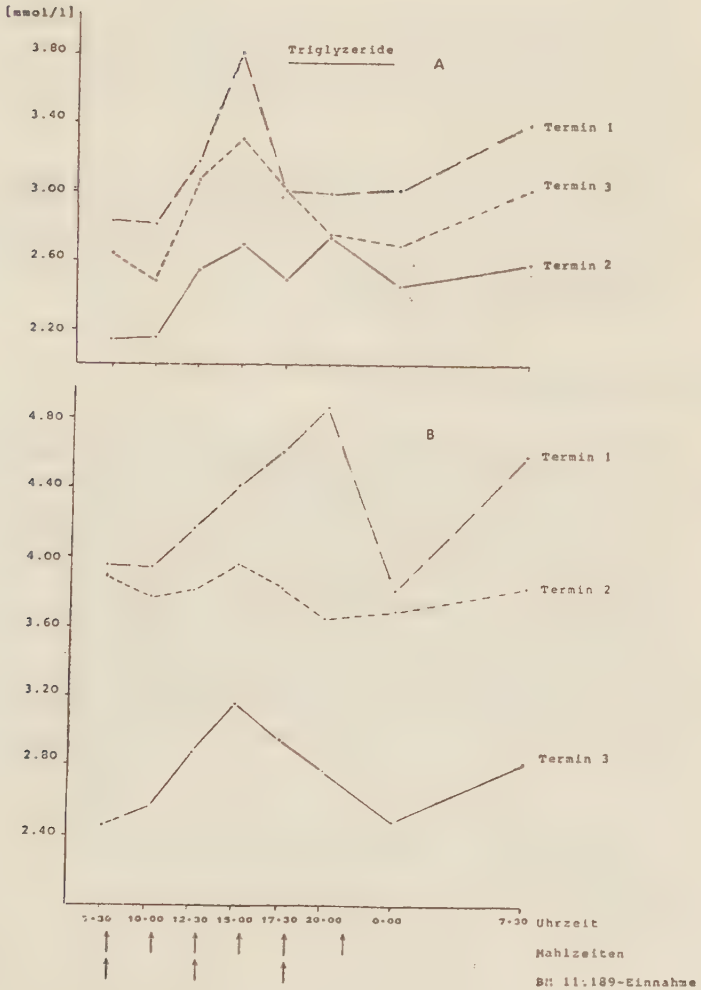


Abbildung 4 zeigt die 24-Stunden-Kurven der Triglyzeride an den drei Untersuchungsterminen für die Gruppe A und B. In der Gruppe A war ein möglicher Einfluß von BM 11.189 auf das Triglyzeridtagesprofil geringfügig, in der Gruppe B deutlich erkennbar.

Abbildung 5 zeigt die Tagesprofile der freien Fettsäuren für die Gruppe A und B. In beiden Gruppen konnte ein eindeutiger Effekt der Wirksubstanz auf die Serumkonzentration der freien Fettsäuren nicht nachgewiesen werden.

Abbildung 6 veranschaulicht die Tagesprofile des Serumspiegels von Glyzerin an den drei Untersuchungsterminen bei Gruppe A und B. In beiden Gruppen konnte ein eindeutiger Effekt von BM 11.189 auf die Serumkonzentration von Glyzerin nicht festgestellt werden.

3.6.3. Uringlukoseausscheidung

In Abbildung 7 ist die Uringlukoseausscheidung jeweils im 12-Stunden-Tages- und Nachtsammelurin in den Gruppen A und B an den Terminen 1, 2 und 3 dargestellt. Am Tag änderte sich die Glukoseausscheidung bei den Patienten der Gruppe A nicht, bei denen der Gruppe B war nach Verabreichung des Präparates eine verminderte Glukoseausscheidung zu verzeichnen. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirksamkeit von BM 11.189 in beiden Gruppen konnte nicht gesichert werden. Die Glukoseausscheidung im Nachturin war nach Therapie mit BM 11.189 in der Gruppe A gesenkt, in der Gruppe B unverändert.

Abb. 5: 24-Stunden-Tagesprofilkurven der freien Fettsäuren der 14 stationären Patienten mit manifestem Diabetes mellitus bei der Doppelblinduntersuchung zum Effekt von BM 11.189

A = Gruppe A (n = 8)
B = Gruppe B (n = 6)

Termin 1, 2, 3 : vergl. Abb. 1 (S. 7)

—— Verum
----- Placebo
— — Ausgangswert

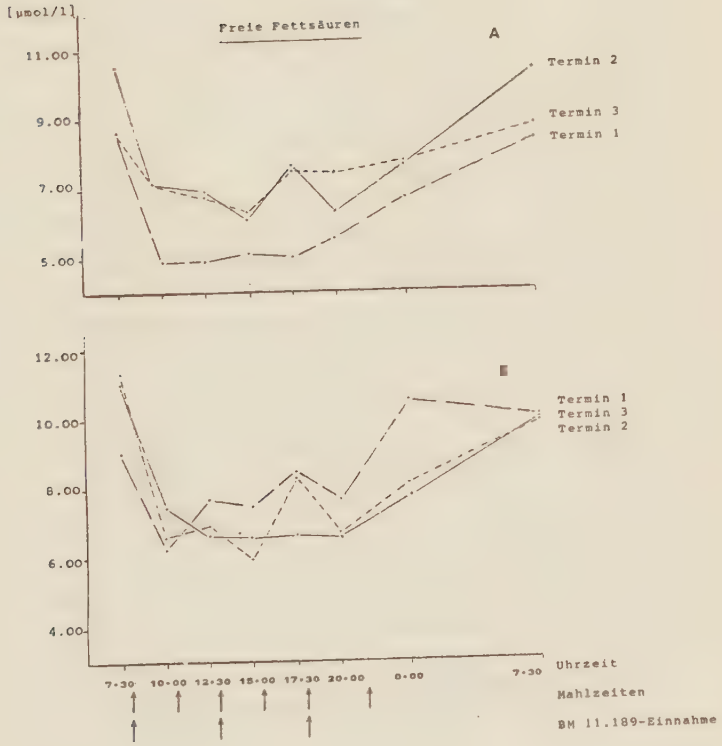


Abb. 6: 24-Stunden-Tagesprofilkurven des Glyzerins der 14 stationären Patienten mit manifestem Diabetes mellitus bei der Doppelblinduntersuchung zum Effekt von BM 11.189

A = Gruppe A (n = 8)
B = Gruppe B (n = 6)

Termin 1, 2, 3 : vergl. Abb. 1 (S. 7)

—— Verum
----- Placebo
— — Ausgangswert

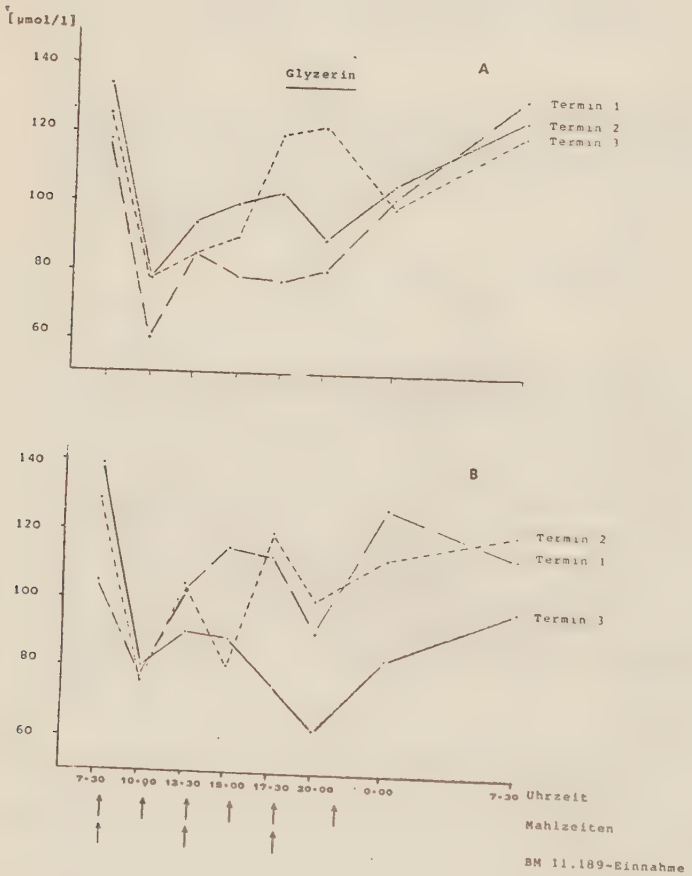
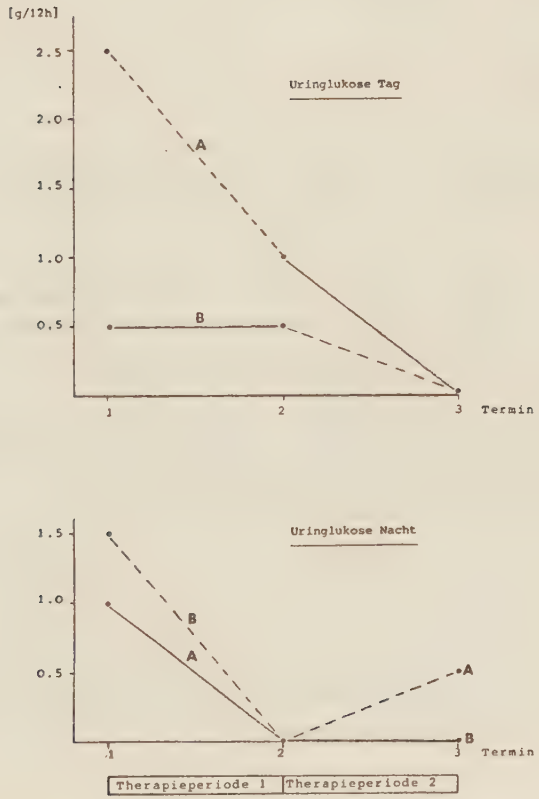


Abb. 7: Tages- und Nachturin-Glukoseausscheidung der 14 stationären Patienten mit manifestem Diabetes mellitus bei der Doppelblinduntersuchung zum Effekt von BM 11.189

A = Gruppe A (n = 8) Termin 1, 2, 3 : vergl. Abb. 1 (S. 7)
B = Gruppe B (n = 6)

—— Verum
----- Placebo



3.6.4. Zusammenfassende Beurteilung

Nach 7-tägiger Verabreichung von BM 11.189 konnte ein mäßiger senkender Effekt auf den Serumspiegel der Triglyzeride im Tagesprofil festgestellt werden. Die uneinheitlichen Veränderungen der Blut- und Uringlukosewerte waren nicht zurückzuführen auf eine Senkung der freien Fettsäuren und des Glyzerins, die nach Hemmung der Lipolyse durch BM 11.189 zu beobachten gewesen sein müßte.

3.7. Nebenwirkungen

Bei einem Patienten (Pat. Nr. 3) traten unter BM 11.189-Therapie Kopfschmerzen auf, deren Zusammenhang mit der Tabletteneinnahme fraglich war. Bei einem anderen Patienten (Pat. Nr. 14) kam es nach Verabreichung des Medikamentes im EKG zu einem AV-Block I^{o}; ein Zusammenhang mit der Einnahme von BM 11.189 ist nicht sicher, da der Patient zu diesem Zeitpunkt vermutlich überdigitalisiert war. Bei einem weiteren Patienten (Pat. Nr. 15) trat in der BM 11.189-Therapieperiode ein Exanthem auf. Das Absetzen der Begleitmedikation führte zu keiner Besserung, dagegen wurde nach Absetzen von BM 11.189 ein sehr schnell einsetzendes Abklingen beobachtet. Der Zusammenhang mit der BM 11.189-Medikation scheint deshalb gesichert.

4. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Untersuchung sollte die Überprüfung der klinischen Verwendbarkeit von BM 11.189 sein, einem Adenosinderivat, das im Tierversuch und beim gesunden Menschen zu einer Senkung der Serumspiegel von freien Fettsäuren und Glyzerin geführt hatte. Die Prüfung erfolgte an adipösen Patienten mit manifestem Diabetes mellitus und Hypertriglyzeridämie, da diese häufig eine Hyperlipazidämie aufweisen, die den Kohlenhydratstoffwechsel zusätzlich nachteilig beeinflußt (GRIES, 1967, GRIES u. OBERDISSE, 1970, HASSELBLATT, 1971). Es wurden nur solche Patienten ausgewählt, deren Kohlenhydratstoffwechsel nicht optimal eingestellt war. So bestand die Möglichkeit, die erwarteten therapeutischen Effekte deutlich zu erkennen.

Von der Prüfung ausgeschlossen werden mußten Patienten mit AV-Block I^{o}, da eine weitere Verlängerung der AV - Überleitungszeit nach Gabe von BM 11.189 bei vorbestehendem AV-Block beobachtet wurde (BOEHRINGER MANNHEIM, 1977). Von der Teilnahme von Frauen im gebärfähigen Alter an der klinischen Erprobung dieses Lipolysehemmers wurde abgesehen, weil über die teratogene Wirkung der Wirksubstanz noch nichts bekannt ist. Nicht in die Studie einbezogen werden konnten insulinspritzende Diabetiker, da Insulin selbst die Lipolyse hemmt (GRIES u. Mitarb. 1968) und damit eine Beurteilung des Effektes von BM 11.189 auf den Fettstoffwechsel unmöglich macht. Der antilipolytische Effekt des Insulins wurde erstmals 1963 von JUNGAS und BALL beschrieben. Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Hemmung der Umwandlung von ATP zu cyclischem 3'5'-Adenosinmonophosphat, welches die Triglyzeridlipase, auch hormonsensitive Lipase genannt,

von der inaktiven in die aktive Form überführt (RIZAK, 1964, VAUGHAN u. Mitarb., 1964, VAUGHAN u. STEINBERG, 1965, WESTERMANN, 1967, GALTON, 1971, LISCH, 1977). Die Hemmung kommt zustande durch eine durch Insulin bewirkte Inhibierung des diese Reaktion katalysierenden Enzyms, der Adenylcyclase (HEPP u. Mitarb., 1967).

Auch andere Faktoren, die einen Einfluß auf den Fett- oder Kohlenhydratstoffwechsel haben, mußten ausgeschaltet werden. An den Untersuchungstagen hielten die Patienten weitgehend Bettruhe ein. Damit war gewährleistet, daß größere Schwankungen des Energiebedarfs nicht auftraten. Ebenso waren die Patienten angehalten, an den Profiltagen nicht zu rauchen, da Nikotin zu einer Erhöhung der Serumspiegel der freien Fettsäuren führt (OPITZ, 1963). Die Diät war so zusammengestellt, daß die Nährstoffrelationen stets konstant blieben, auch bei dem von Patient zu Patient unterschiedlichen Kaloriengehalt. Der Fettanteil wurde nicht modifiziert. Diesen Anforderungen mußte die Kost entsprechen, da es anderenfalls zu einer Änderung der Serumspiegel von freien Fettsäuren und Triglyzeriden hätte kommen können (ALBRINK u. Mitarb., 1958, KOHOUT u. Mitarb., 1970, SCHLIERF u. Mitarb., 1971, WALTHER, 1973, SCHLIERF u. Mitarb., 1977). Eine Beurteilung der Wirkung des Lipolysehemmers wäre dann nicht möglich gewesen. Die Nahrungsaufnahme erfolgte stets zu den gleichen Zeiten. Eine mindestens einwöchige Vorperiode diente dazu, ein Stoffwechselgleichgewicht herzustellen. Die Einhaltung einer isokalorischen Diabetesdiät während des erforderlichen Zeitraumes von mindestens drei Wochen war den adipösen Patienten aus pädagogischen und therapeutischen Gründen nicht zuzumuten. Die Aussagekraft der Studie über die Wirksamkeit des Lipolysehemmers wurde durch Verabreichung einer Reduktionskost nicht wesentlich

eingeschränkt, da für den Fall, daß mit BM 11.189 ein sehr potenter Lipolysehemmer vorgelegen hätte, der erwartete senkende Effekt auf freie Fettsäuren und Glyzerin deutlich sichtbar geworden wäre.

Bei Betrachtung der Tagesprofilkurven aller gemessenen Parameter war auffällig, daß das Ausgangsniveau in der Gruppe B jeweils deutlich höher lag als in der Gruppe A. Das mittlere Körpergewicht (Median) aller streng zufällig der Gruppe B zugeordneten Patienten war im Vergleich zu dem der Probanden der Gruppe A stärker, aber nicht signifikant erhöht.

Beim nicht diabetischen Adipösen gelang es, eine Korrelation herzustellen zwischen dem Körpergewicht und dem Serumspiegel der Triglyzeride (BRAUNSTEINER u. Mitarb., 1966, SAILER u. Mitarb., 1966, CRAMER, 1970, GRIES u. Mitarb., 1970). BRAUNSTEINER und Mitarb. (1966) und SAILER und Mitarb.(1966) konnten einen solchen Zusammenhang auch für tolbutamidbehandelte adipöse Diabetiker aufzeigen. CRAMER (1970), GRIES (1970) und GRIES u. Mitarb. (1976) haben bei solchen Patienten auch erhöhte Triglyzeridspiegel gemessen, eine Korrelation mit dem Körpergewicht konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Das bei der vorliegenden Studie beobachtete unterschiedliche Niveau der Triglyzerid - Tagesprofile steht mit den bereits vorliegenden Erfahrungen in Einklang.

Ein Zusammenhang zwischen Adipositas, Diabetes und erhöhten Serumspiegeln der freien Fettsäuren ist bekannt. Die Konzentrationszunahme der freien Fettsäuren bei Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz ließ sich statistisch nicht sichern (BRAUNSTEINER u. Mitarb., 1966, GRIES, 1967).

Die in der Gruppe B im Vergleich zur Gruppe A höher liegenden Ausgangsprofile von freien Fettsäuren und Glyzerin stehen möglicherweise in Zusammenhang mit der schlechter eingestellten Kohlenhydratstoffwechsellage der Patienten der Gruppe B. Die höheren Blutzuckerwerte der Gruppe B könnten auch bedingt sein durch die höheren Serumspiegel der freien Fettsäuren. Eine weitergehende Aussage ist anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

Im Kollektiv B war während der zweiwöchigen Prüfperiode eine ausgeprägte Gewichtsabnahme zu verzeichnen; im Kollektiv A sank das Körpergewicht weniger stark ab. Eine Reduktion des Körpergewichtes hat beim adipösen Diabetiker eine deutliche Besserung der Glukosetoleranz, eine Senkung der Triglyzeride und der freien Fettsäuren zur Folge (HIRSCH u. Mitarb., 1953, GRIES u. OBERDISSE, 1970, KUNKEL u. Mitarb., 1972, LAUBE u. PFEIFFER, 1972, LOHMANN u. KOLL, 1973, GRIES, 1976). Ein Zusammenhang zwischen dem Maß der Gewichtsabnahme und der relativen Änderung dieser Parameter ist nicht bekannt.

Es konnte gezeigt werden, daß eine Senkung des Triglyzeridspiegels zu einer Verbesserung der Glukosetoleranz führt (GRIES, 1976, DROST u. Mitarb., 1976). Über den zugrundeliegenden Mechanismus sind Einzelheiten nicht bekannt. Es wurde schon erwähnt, daß beim Adipösen und beim adipösen Diabetiker vom Erwachsenentyp eine positive Relation besteht zwischen den Serumspiegeln von Triglyzeriden und Insulin. Die Glukosetoleranz dieser Patienten ist erniedrigt. Aus diesen Fakten wurde auf eine Insulinunterempfindlichkeit des Organismus des Adipösen geschlossen. Gelingt es, die Hyperlipidämie zu beseitigen, sei es durch Gewichtsabnahme oder medikamentös, so sinkt der pathologisch

erhöhte Insulinspiegel in den Normbereich ab, die Glukosetoleranz bessert sich, die periphere relative Insulinresistenz ist also beseitigt. Dieser Zusammenhang könnte der deutlichen Senkung des Blutzuckertagesprofils am Termin 2 bei der Gruppe B zugrundeliegen.

Während der einwöchigen Therapiephase 2 der Studie mit BM 11.189 sanken in der Gruppe B Triglyzeride und Blutzucker im Tagesprofil weiter stark ab, nachdem die Wirksubstanz 7 Tage lang eingenommen wurde. Das Gewicht änderte sich innerhalb dieses Zeitabschnittes nur noch wenig.
Es kann angenommen werden, daß die Senkung der Triglyzeride, in der Gruppe B deutlich, in der Gruppe A weniger stark ausgeprägt, auf die Einnahme der Wirksubstanz zurückzuführen ist. Die ebenfalls beobachteten niedrigeren Blutzuckerwerte beruhen auf dem geringeren Triglyzeridspiegel (s.o.). Ein Zusammenhang zwischen der Besserung der Glukosetoleranz und der Konzentration der freien Fettsäuren liegt nicht vor, da der Serumspiegel der freien Fettsäuren an allen drei Prüfterminen bei beiden Gruppen ähnlich verlief.

Im Tierversuch und am gesunden Menschen wurde ein hemmender Effekt von BM 11.189 auf die Lipolyse nachgewiesen. Der beste Parameter zur Beurteilung des Ausmaßes der Lipolyse ist der Serumspiegel des freien Glyzerins. Freies Glyzerin wird ausschließlich bei der Spaltung von Triglyzeriden gebildet (LISCH, 1977) und kann vom menschlichen Fettgewebe wegen des fast völligen Fehlens des Enzyms Glyzerokinase nicht in signifikantem Ausmaß wiederverestert werden (KOSCHINSKY u. GRIES, 1971). Die Glyzerinkonzentration im Serum gibt deshalb eine genaue Auskunft über das

Ausmaß der Lipolyse. Im Gegensatz zum Glyzerin können die freien Fettsäuren wiederverestert werden mit α-Glyzerophosphat, das aus Dihydroxyazetonphosphat, einem Zwischenprodukt der Glykolyse, gebildet wird. Die Rückveresterungsrate ist abhängig von der zur Verfügung stehenden Menge an α-Glyzerophosphat, die abhängig ist vom Glukosestoffwechsel. Der absolute oder relative Insulinmangel führt beim Diabetiker einerseits zu einem Mangel dieses Substrats, andererseits zu einer vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren und Glyzerin, da aufgrund der fehlenden Hemmung der Adenylcyclase die Lipolyse gesteigert wird. Im Hungerzustand kommt es zunächst nur zu einem Anstieg der freien Fettsäuren, weil anfänglich lediglich die Rückveresterung gehemmt wird durch den Mangel an α-Glyzerophosphat, der durch die fehlende Zufuhr von Glukose entsteht (GRIES u. Mitarb., 1976, GRIES, 1967).

Die Serumspiegel der freien Fettsäuren und des Glyzerins der in die Untersuchung einbezogenen adipösen Diabetiker, denen zur Regulation des Körpergewichtes eine Reduktionsdiät verordnet wurde, waren erwartungsgemäß erhöht. Nach 7-tägiger Einnahme von BM 11.189 war eine Senkung der Konzentration der beiden Metabolite im Serum nicht nachzuweisen. Die Serumspiegel von freien Fettsäuren und Glyzerin verliefen im Tagesprofil in beiden Gruppen an allen drei Prüfterminen jeweils ähnlich. Es war weder ein eindeutiger Effekt des Lipolysehemmers noch des Gewichtsniveaus oder Gewichtsverlaufs festzustellen.

Die im Tierversuch und beim Gesunden nachgewiesene lipolysehemmende Eigenschaft von BM 11.189 konnte in der klinischen Erprobung an einem Patientengut mit gesteigerter Lipolyse demnach nicht nachgewiesen werden. Das zur Erprobung der

therapeutischen Verwendbarkeit ausgewählte Patientenkollektiv setzte sich zusammen aus Diabetikern mit nicht optimal eingestelltem Glukosestoffwechsel, die übergewichtig waren und eine Reduktionskost erhielten. Jeder einzelne dieser drei Faktoren geht mit einer gesteigerten Lipolyse einher (DOLE, 1955, GRIES, 1967, BERGER, 1969). Falls es sich bei BM 11.189 um einen sehr wirksamen Lipolysehemmer gehandelt hätte, müßte nach einwöchiger Einnahme der Wirksubstanz eine signifikante Senkung der freien Fettsäuren und besonders des Glyzerins (LISCH, 1977, KOSCHINSKY u. GRIES, 1971) nachzuweisen gewesen sein. Dieser erwartete Effekt konnte nicht beobachtet werden. Der therapeutische Einsatz von BM 11.189 zur Lipolysehemmung ist deshalb nicht möglich.

5. ZUSAMMENFASSUNG

An 14 stationären, übergewichtigen sulfonylharnstoffbehandelten Patienten mit manifestem Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie wurde in zwei unabhängigen Gruppen in einer Doppelblind-Cross-over-Studie die Wirksamkeit von BM 11.189 in einer Dosierung von 3 x 10 mg/Tag nach 7-tägiger Verabreichung im Vergleich zu Placebo geprüft. Anhand der Tagesprofile von Blutzucker, Triglyzeriden, freien Fettsäuren und Glyzerin sowie der Glukoseausscheidung im Tages- und Nachturin sollte der lipolysehemmende Effekt von BM 11.189 erfaßt werden.

Trotz Randomisierung der Patienten waren die Ausgangswerte von Körpergewicht, Blutzucker, Triglyzeriden, freien Fettsäuren und Glyzerin in der Gruppe B (n=6) höher als in der Gruppe A (n=8). Nach Verabreichung von BM 11.189 konnte in der Gruppe B ein mäßiger senkender Effekt auf den Triglyzeridspiegel festgestellt werden. Uneinheitliche Veränderungen der Blut- und Uringlukosewerte waren nicht zurückzuführen auf eine Änderung der Konzentration der freien Fettsäuren und des Glyzerins, wie sie durch Lipolysehemmung hätte hervorgerufen werden sollen.

Der Einfluß von Übergewicht und Gewichtsreduktion beim diabetischen Patienten auf den Blutzucker und die Serumspiegel von Triglyzeriden, freien Fettsäuren, Glyzerin und Insulin wurde dargestellt.

Von den bei drei Patienten beobachteten möglichen Nebenwirkungen der BM-Medikation in Form von Kopfschmerzen,

AV-Block I^{o} und allergischem Exanthem kann nur der Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Exanthems und der Einnahme der Wirksubstanz als gesichert angesehen werden.

Die vorliegende Untersuchung führt zu der Erkenntnis, daß das Adenosinderivat BM 11.189 nicht zu einer therapeutisch verwendbaren Hemmung einer gesteigerten Lipolyse führt.

6. ABBILDUNGEN

Abb. 8.1-8.8: Zusammenhang zwischen Ausgangswert und Veränderung des Blutzuckerspiegels nach einwöchiger Therapie mit BM 11.189

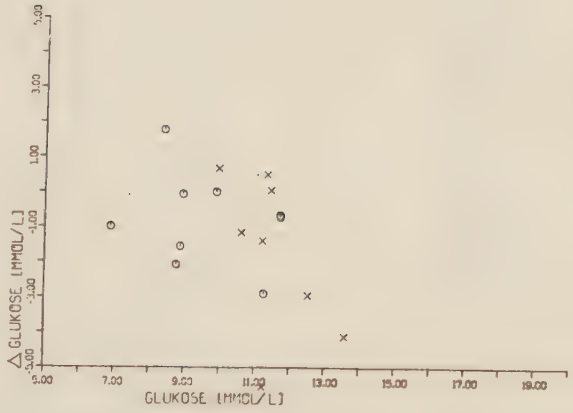
Abszisse: Glukosekonzentration [mmol/l] vor Verum - Einnahme bei jedem in die Studie einbezogenen Patienten

Ordinate: Änderung der Glukosekonzentration [mmol/l], gemessen nach Verum-Einnahme, im Vergleich zur Konzentration vor Einnahme von BM 11.189

O Reihenfolge: Verum - Placebo (Gruppe A)
X Reihenfolge: Placebo - Verum (Gruppe B)

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG

NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189, GLUKOSE, 7.30 UHR I

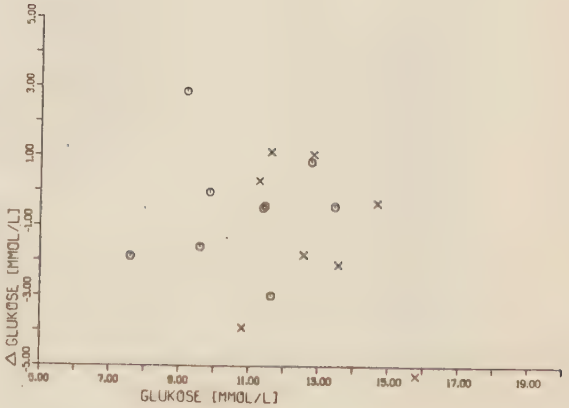


O REIHENFOLGE: VERUM-PLACEBO
X REIHENFOLGE: PLACEBO-VERUM

Abb. 8.1.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG

NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189, GLUKOSE, 10.00 UHR



O REIHENFOLGE: VERUM-PLACEBO
X REIHENFOLGE: PLACEBO-VERUM

Abb. 8.2.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG

NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189- GLUKOSE- 12.30 UHR

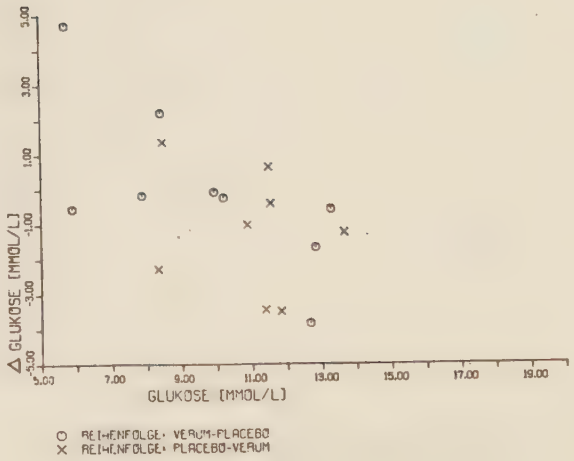


Abb. 8.3.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG

NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189- GLUKOSE- 15.00 UHR

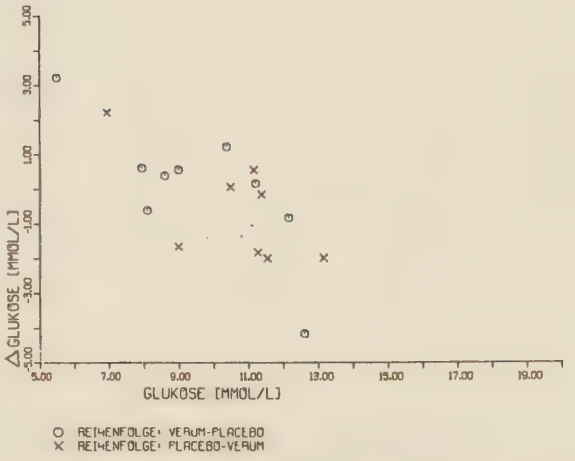


Abb. 8.4.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG

NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189, GLUKOSE, 17.30 UHR

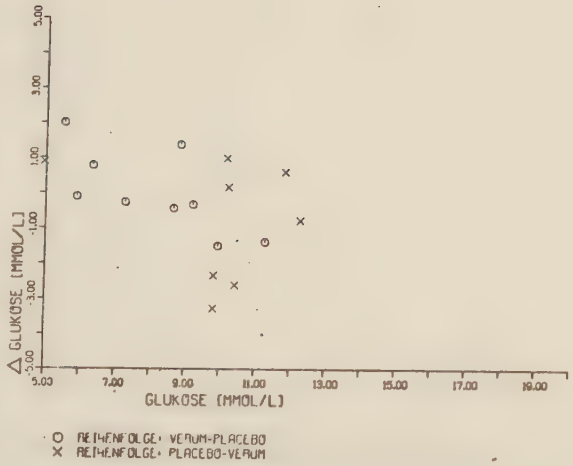


Abb. 8.5.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG

NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189, GLUKOSE, 20.00 UHR

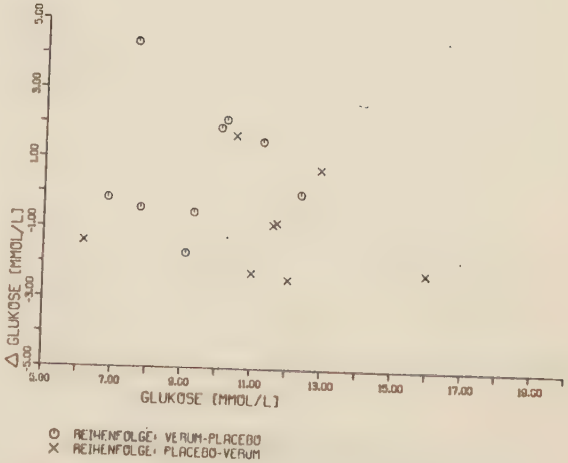
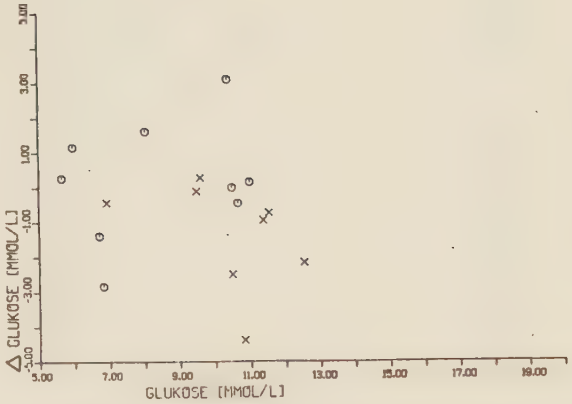


Abb. 8.6.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG

NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189· GLUKOSE· 0.00 UHR

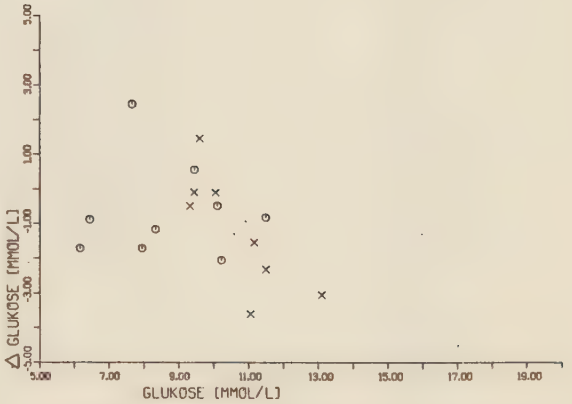


⊙ REIHENFOLGE· VERUM-PLACEBO
× REIHENFOLGE· PLACEBO-VERUM

Abb. 8.7.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG

NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189· GLUKOSE· 7.30 UHR II



⊙ REIHENFOLGE· VERUM-PLACEBO
× REIHENFOLGE· PLACEBO-VERUM

Abb. 8.8.

Abb. 9.1-9.8: Zusammenhang zwischen Ausgangswert und Veränderung des Triglyzeridspiegels nach einwöchiger Therapie mit BM 11.189

Abszisse: Triglyzeridkonzentration [mmol/l] vor Verum-Einnahme bei jedem in die Studie einbezogenen Patienten

Ordinate: Änderung der Triglyzeridkonzentration [mmol/l], gemessen nach Verum-Einnahme, im Vergleich zur Konzentration vor Einnahme von BM 11.189

© Reihenfolge: Verum - Placebo (Gruppe A)
X Reihenfolge: Placebo - Verum (Gruppe B)

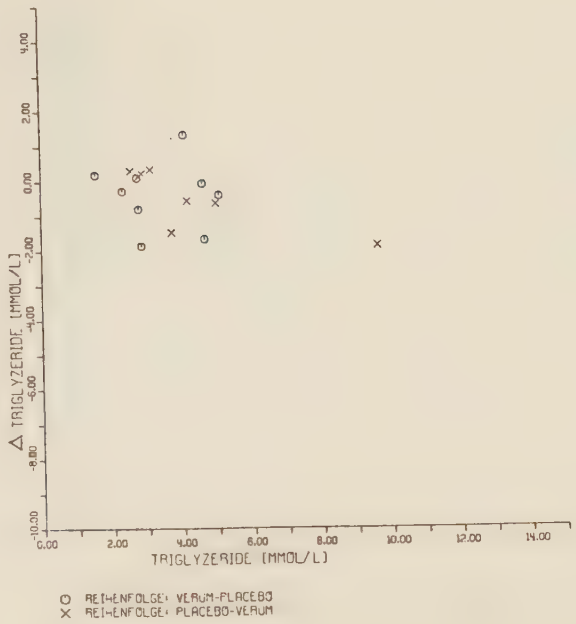

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG
NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189. TRIGLYZERIDE. 7.30 UHR
Δ TRIGLYZERIDE (MMOL/L)
TRIGLYZERIDE (MMOL/L)
4.00
2.00
0.00
-2.00
-4.00
-6.00
-8.00
-10.00
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
O REIHENFOLGE: VERUM-PLACEBO
X REIHENFOLGE: PLACEBO-VERUM

Abb. 9.1.

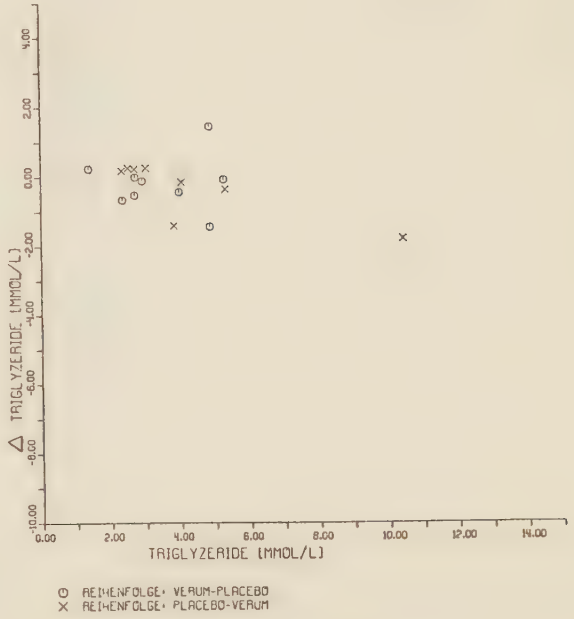
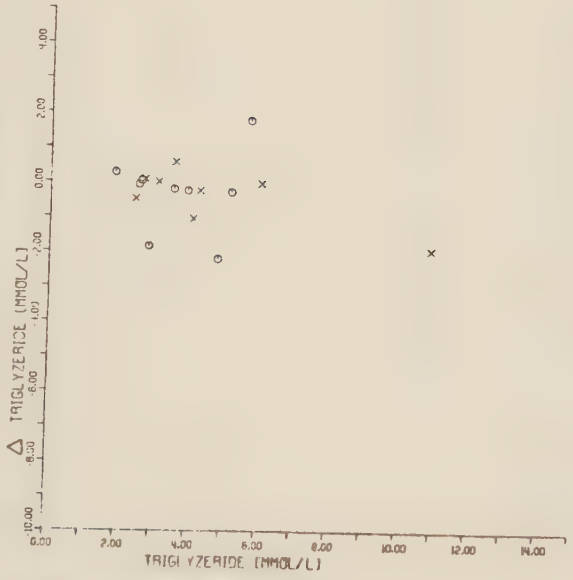

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG
NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189. TRIGLYZERIDE. 10.00 UHR
Δ TRIGLYZERIDE (MMOL/L)
TRIGLYZERIDE (MMOL/L)
4.00
2.00
0.00
-2.00
-4.00
-6.00
-8.00
-10.00
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
O REIHENFOLGE: VERUM-PLACEBO
X REIHENFOLGE: PLACEBO-VERUM

Abb. 9.2.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG

NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189. TRIGLYZERIDE. 12.30 UHR

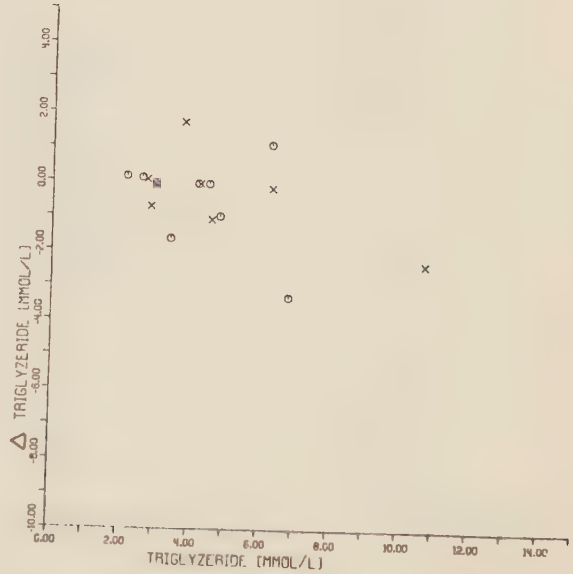


⊙ REIHENFOLGE: VERUM-PLACEBO
× REIHENFOLGE: PLACEBO-VERUM

Abb. 9.3.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG

NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189. TRIGLYZERIDE. 15.00 UHR

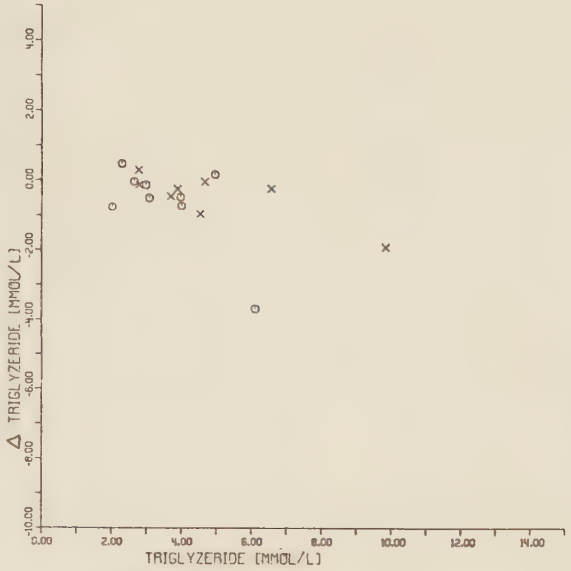


⊙ REIHENFOLGE: VERUM-PLACEBO
× REIHENFOLGE: PLACEBO-VERUM

Abb. 9.4.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG

NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189. TRIGLYZERIDE. 17.30 UHR

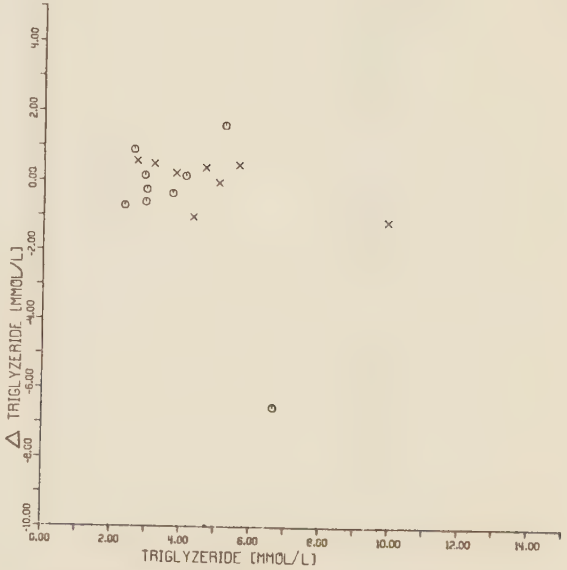


⊙ REIHENFOLGE. VERUM-PLACEBO
× REIHENFOLGE. PLACEBO-VERUM

Abb. 9.5.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG

NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189. TRIGLYZERIDE. 20.00 UHR

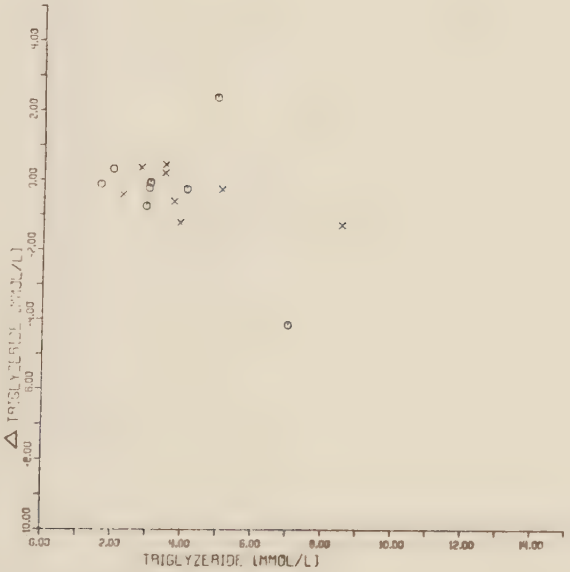


⊙ REIHENFOLGE. VERUM-PLACEBO
× REIHENFOLGE. PLACEBO-VERUM

Abb. 9.6.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG

NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189. TRIGLYZERIDE. 0.00 UHR

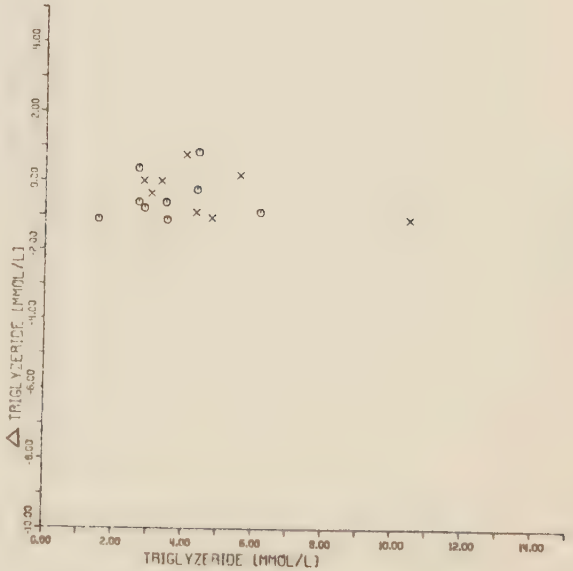


O REIHENFOLGE: VERUM-PLACEBO
X REIHENFOLGE: PLACEBO-VERUM

Abb. 9.7.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSGANGSWERT UND VERAENDERUNG

NACH 1 WOECHIGER THERAPIE MIT BM 11.189. TRIGLYZERIDE. 7.30 UHR II



O REIHENFOLGE: VERUM-PLACEBO
X REIHENFOLGE: PLACEBO-VERUM

Abb. 9.8.

Abb. 10.1-10.8: Zusammenhang zwischen Ausgangswert und Veränderung des Serunspiegels der freien Fettsäuren nach einwöchiger Therapie mit BM 11.189

Abszisse: Konzentration der freien Fettsäuren [µmol/l] vor Verum-Einnahme bei jedem in die Studie einbezogenen Patienten

Ordinate: Änderung der Konzentration der freien Fettsäuren [µmol/l] , gemessen nach Verum-Einnahme, im Vergleich zur Konzentration vor Einnahme von BM 11.189

○ Reihenfolge: Verum - Placebo (Gruppe A)
X Reihenfolge: Placebo - Verum (Gruppe B)

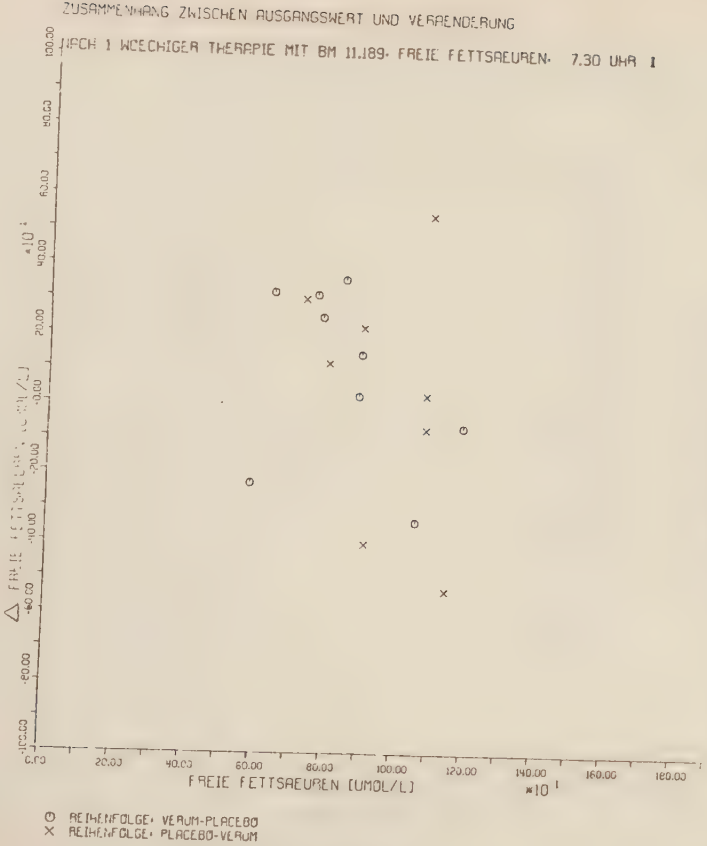


Abb. 10.1.

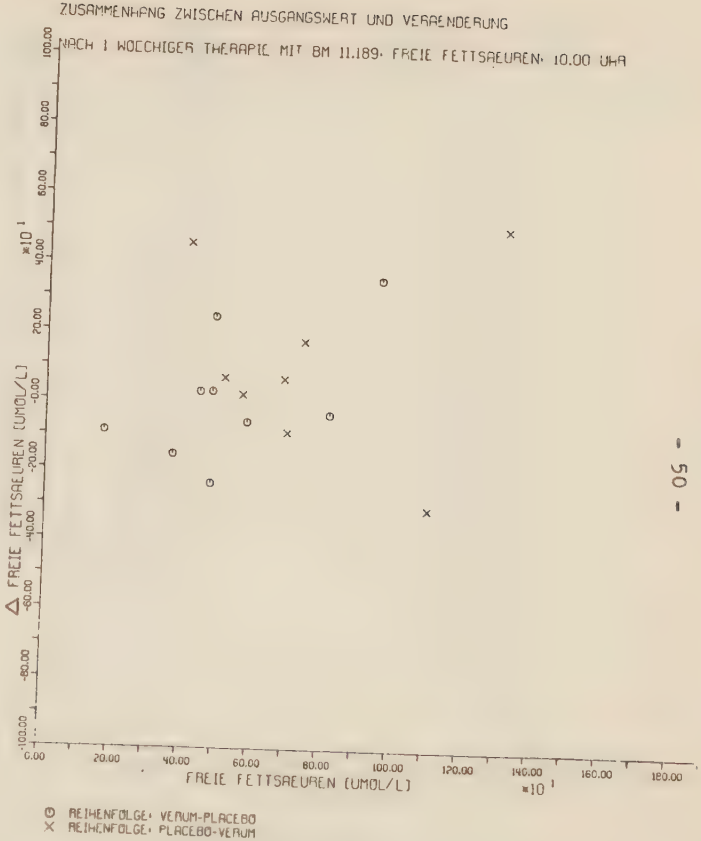


Abb. 10.2.

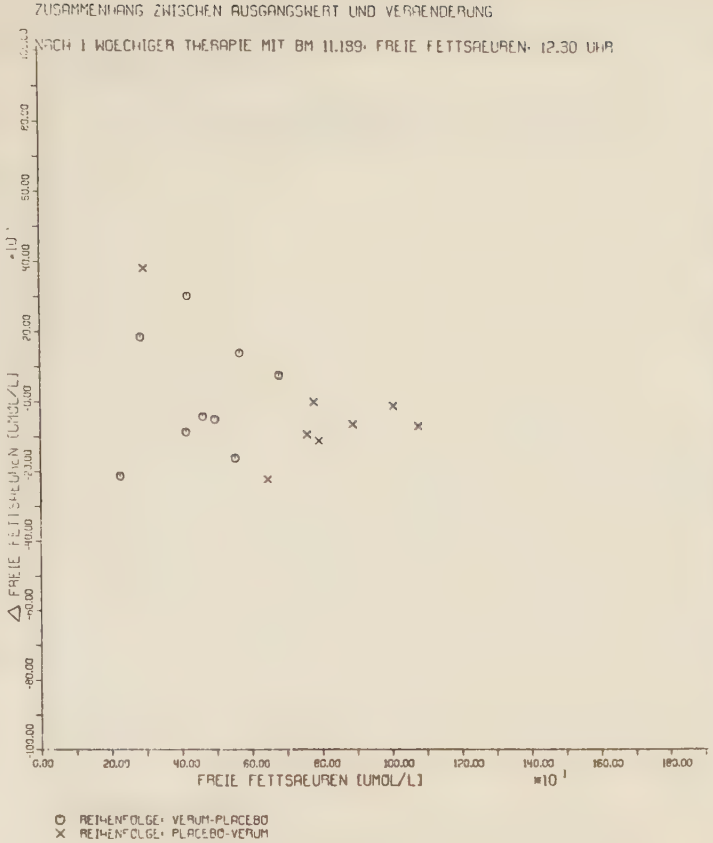


Abb. 10.3.

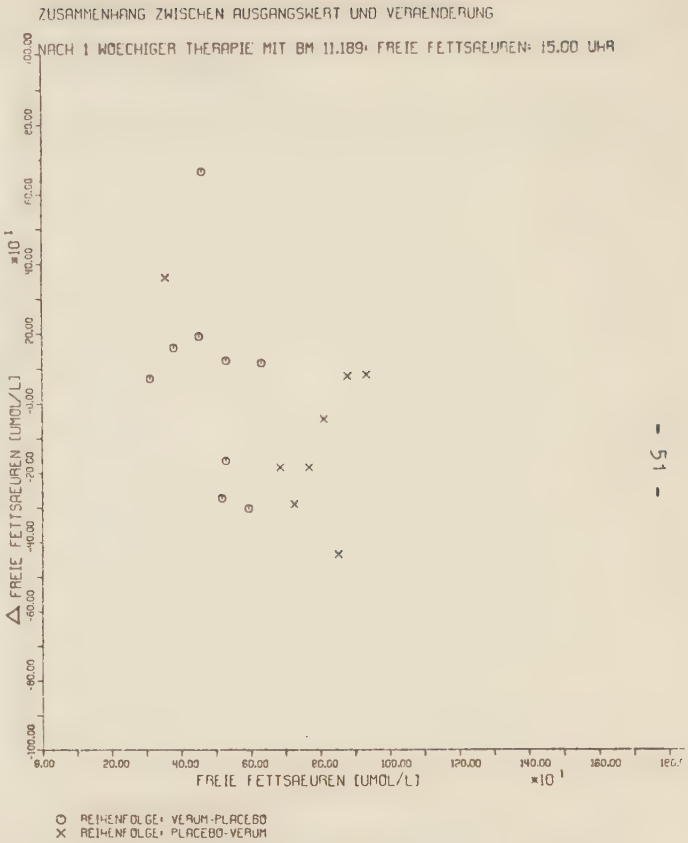


Abb. 10.4.

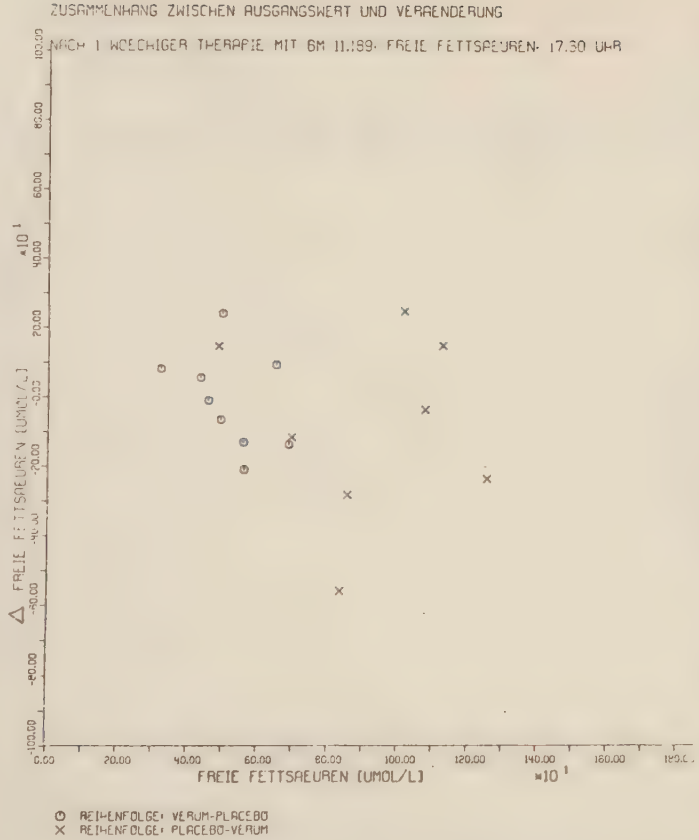


Abb. 10.5.

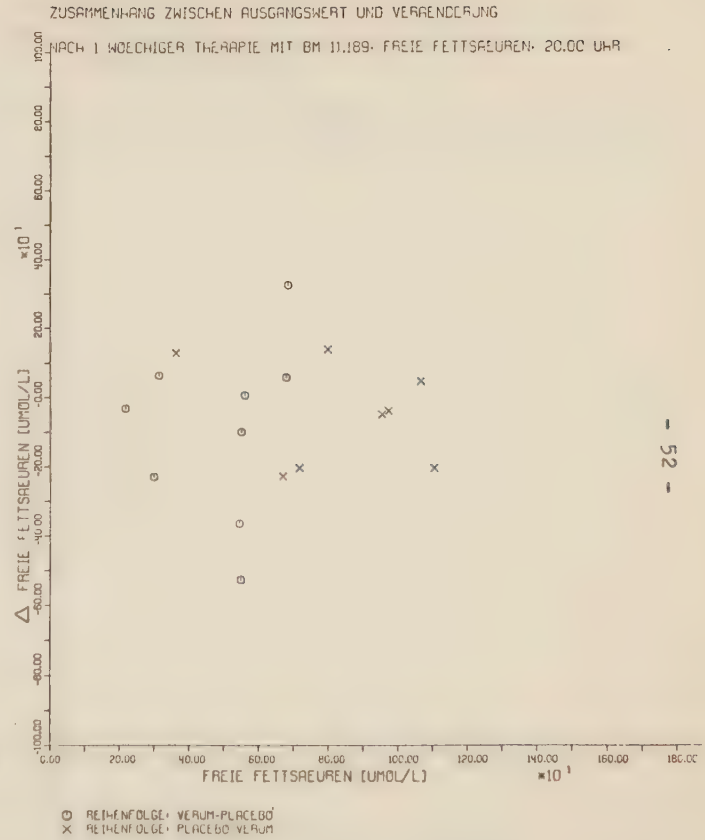


Abb. 10.6.

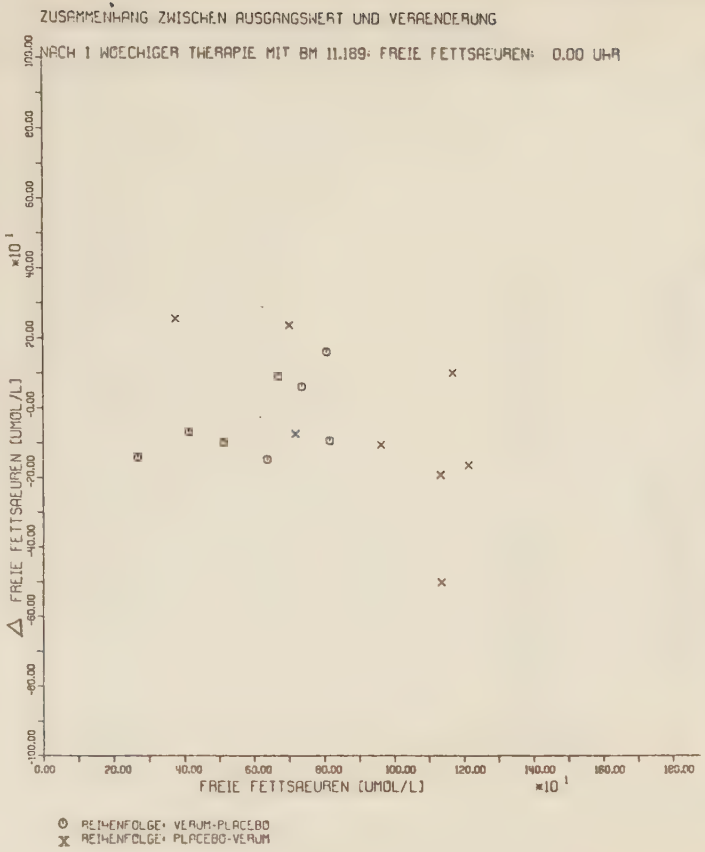


Abb. 10.7.

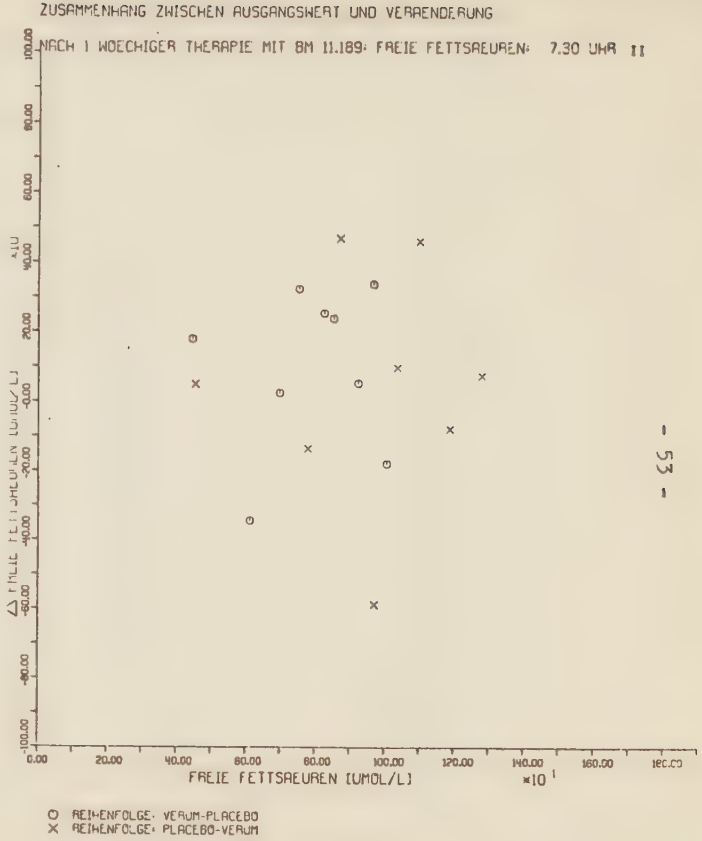


Abb. 10.8.

Abb. 11.1-11.8: Zusammenhang zwischen Ausgangswert und Veränderung des Glyzerinspiegels nach einwöchiger Therapie mit BM 11.189

Abszisse: Glyzerinkonzentration [µmol/l] vor Verum-Einnahme bei jedem in die Studie einbezogenen Patienten

Ordinate: Änderung der Glyzerinkonzentration [µmol/l], gemessen nach Verum-Einnahme, im Vergleich zur Konzentration vor Einnahme von BM 11.189

0 Reihenfolge: Verum - Placebo (Gruppe A)
X Reihenfolge: Placebo - Verum (Gruppe B)

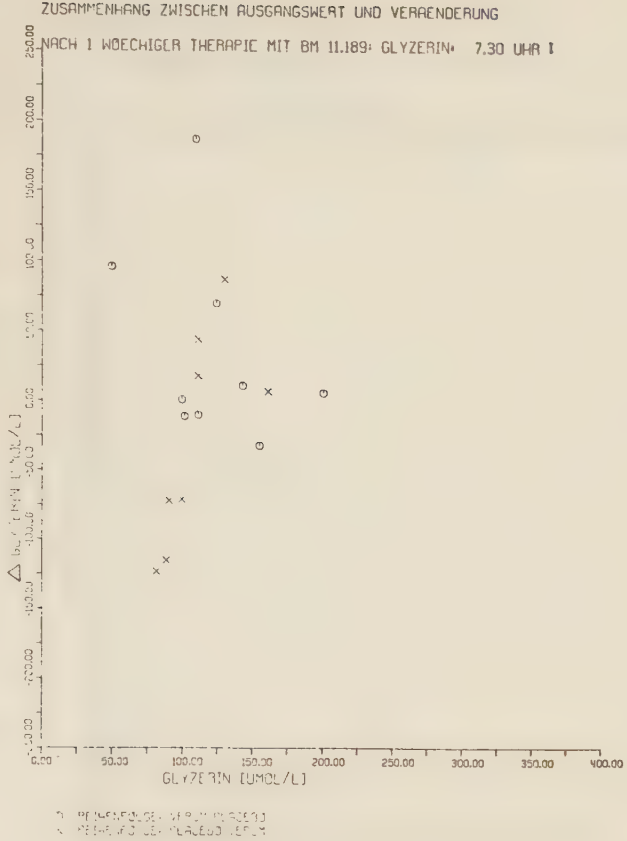


Abb. 11.1.

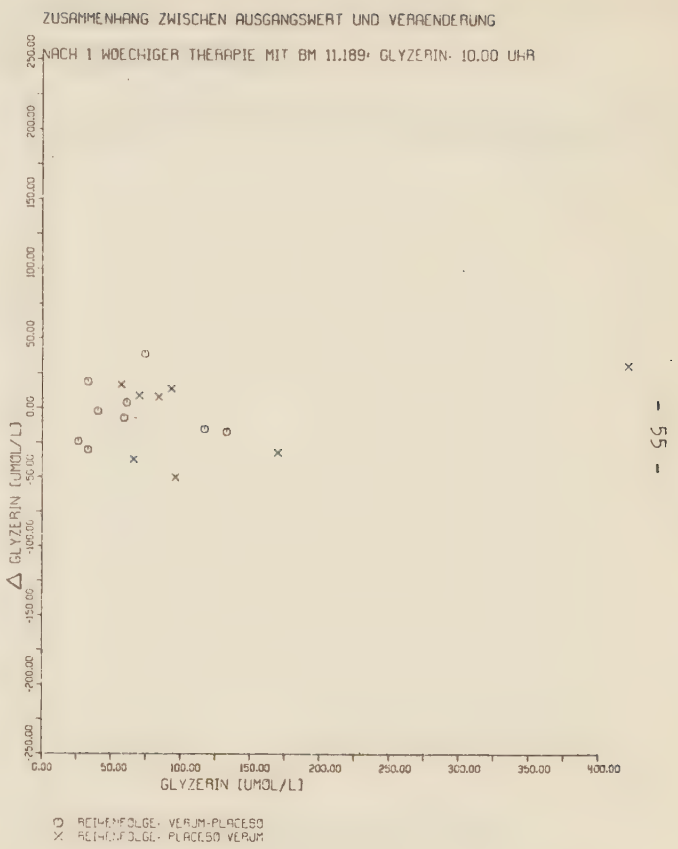


Abb. 11.2.

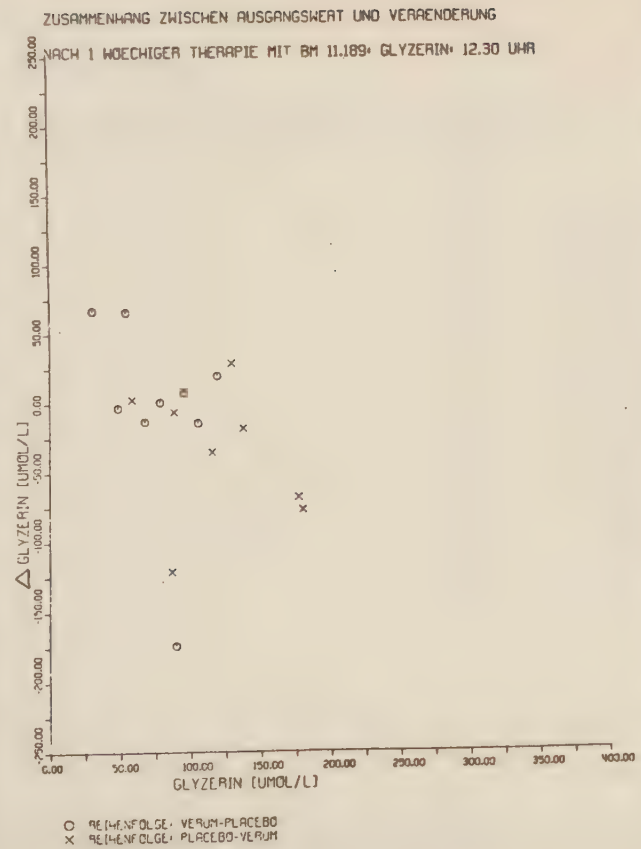


Abb. 11.3.

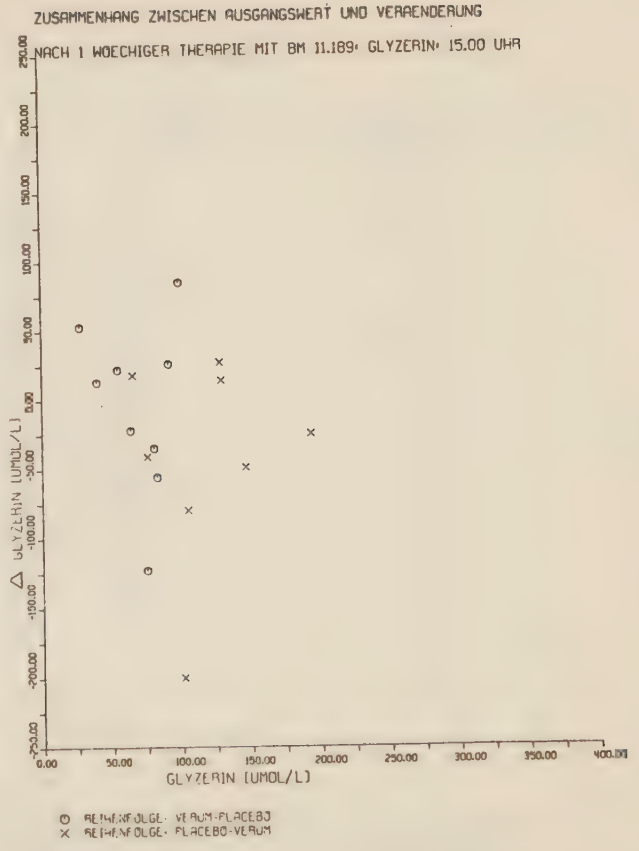


Abb. 11.4.

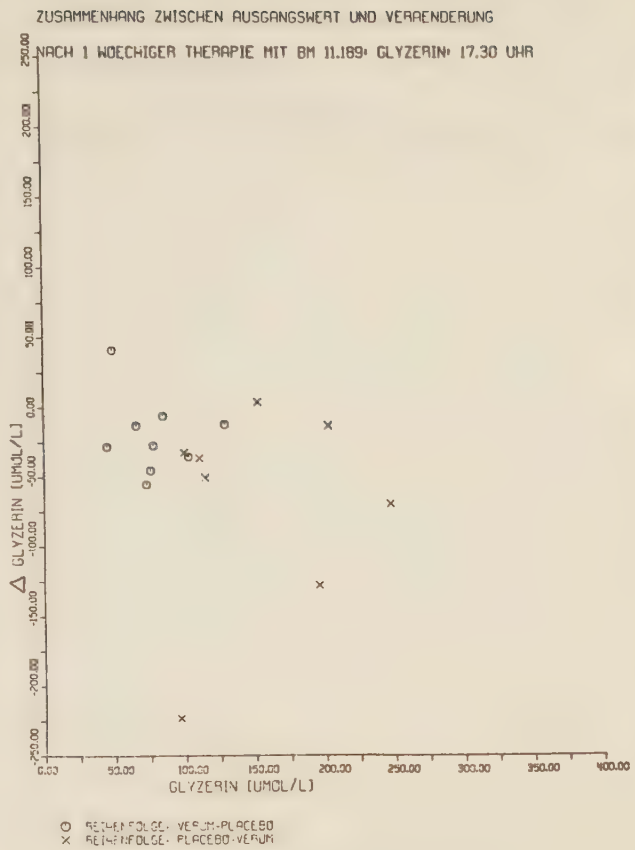


Abb. 11.5.

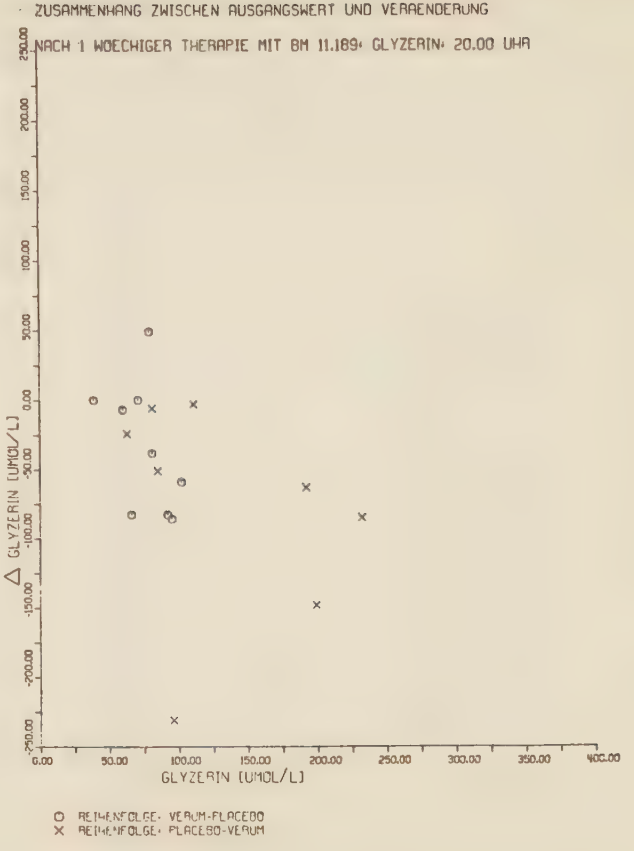


Abb. 11.6.

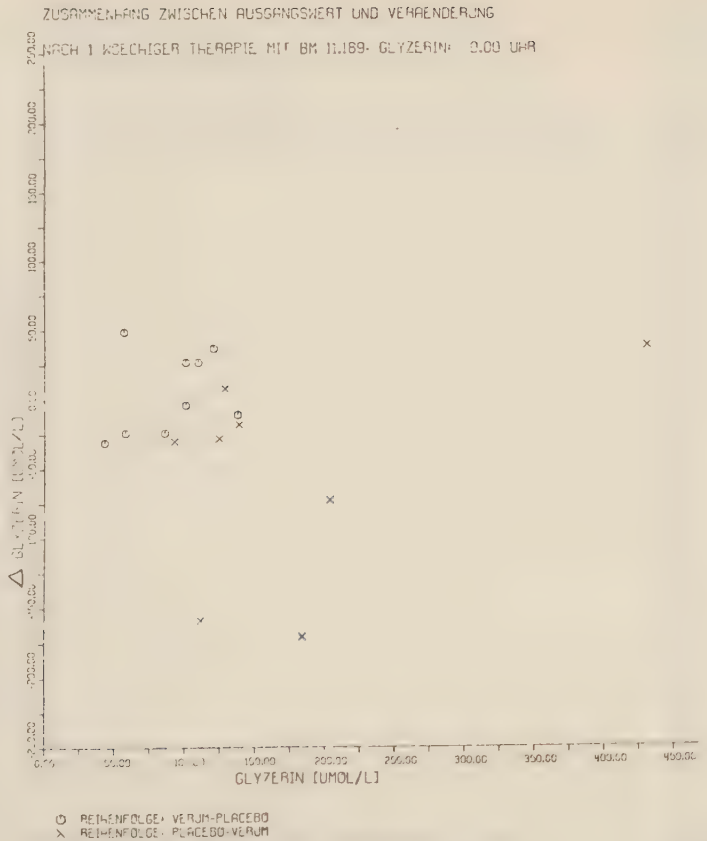


Abb. 11.7.

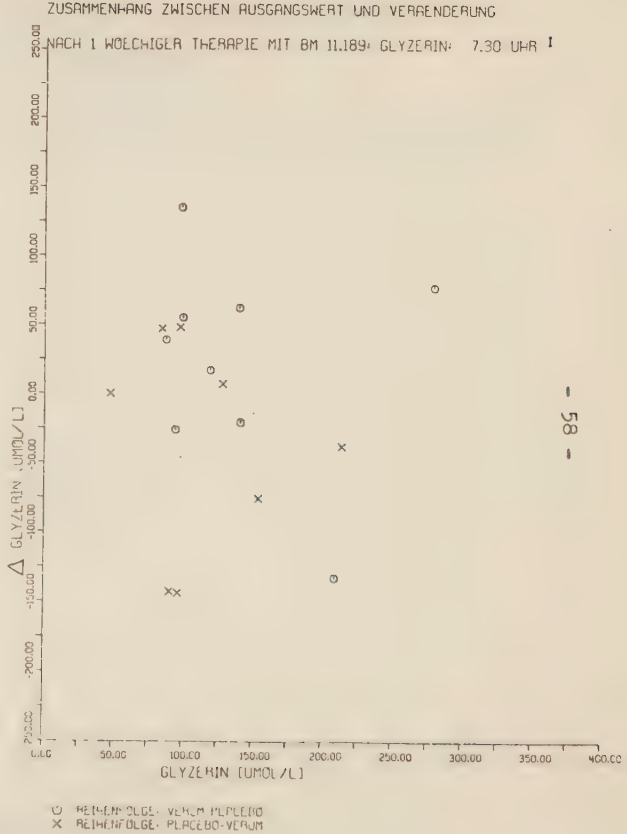


Abb. 11.8.

Abb. 12.1-12.14: Graphische Darstellung der bei jedem in die Studie zum Effekt von BM 11.189 einbezogenen Probanden ermittelten Meßergebnisse der Parameter Glyzerin, freie Fettsäuren, Triglyzeride und Glukose.

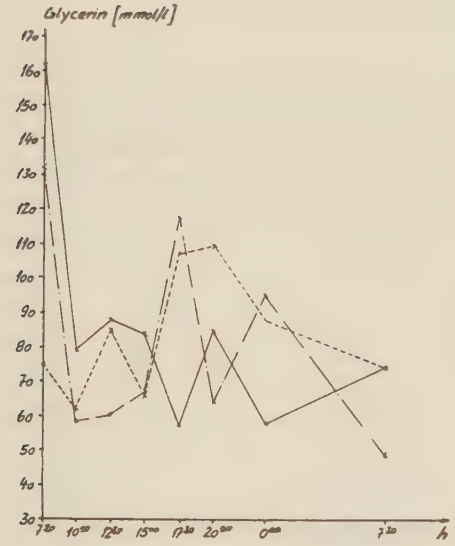
———— Verum

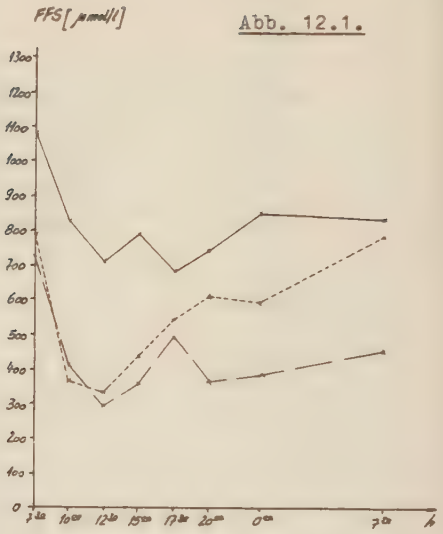
- - - - - - - Placebo

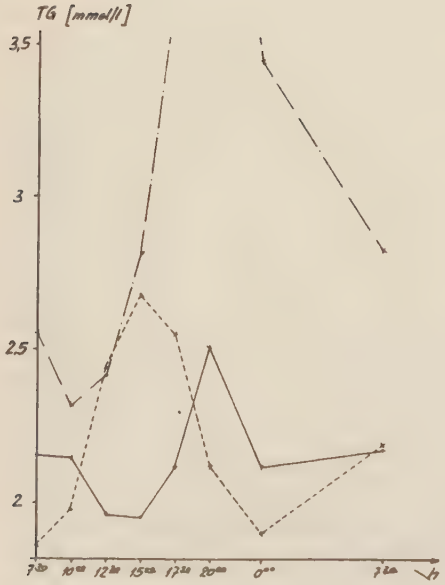
—·—·— Ausgangswert

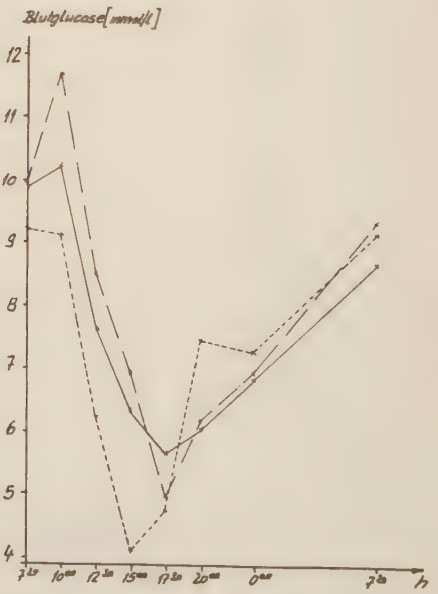
Pat. Nr.: 1

Abb. 12.1.



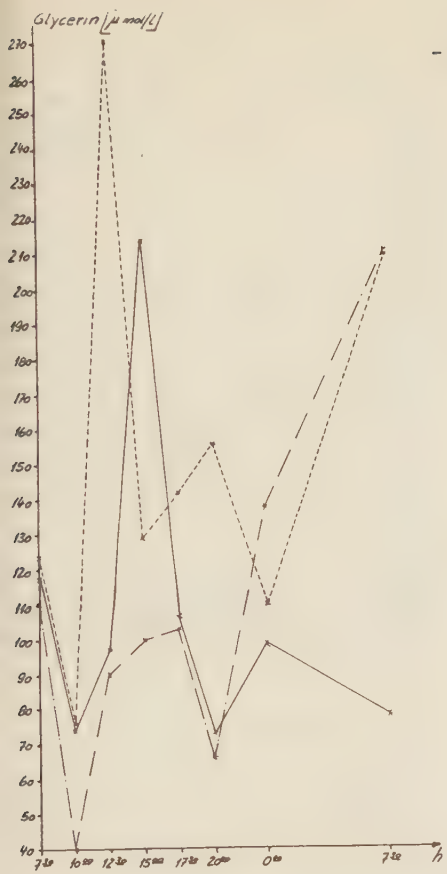


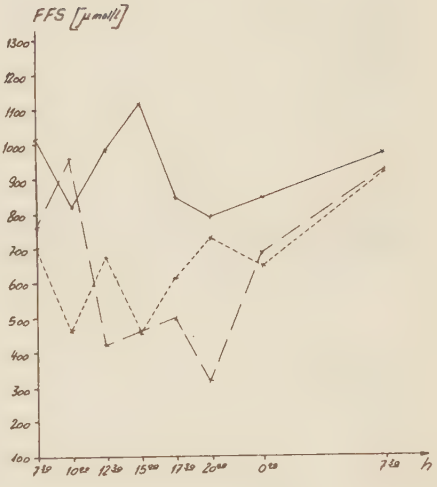


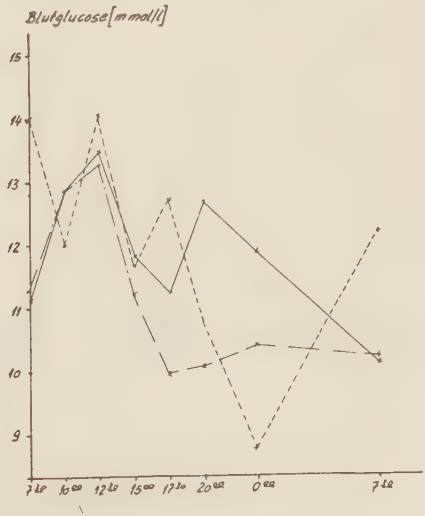


Pat. Nr.: 4

Abb. 12.2.

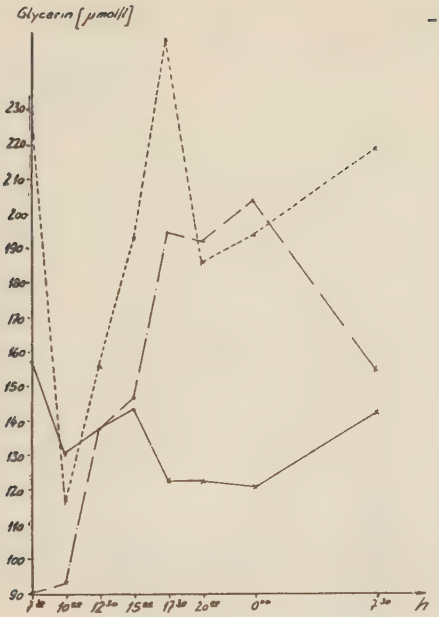


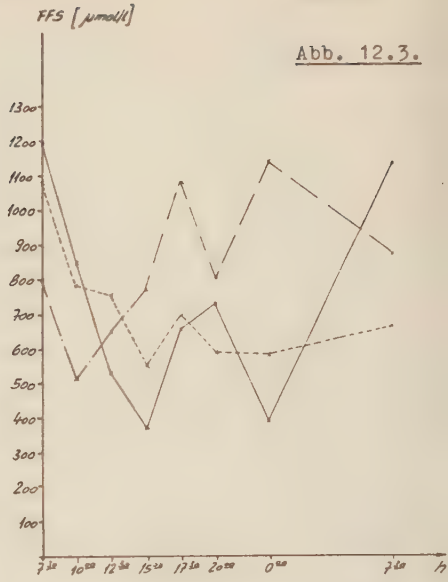


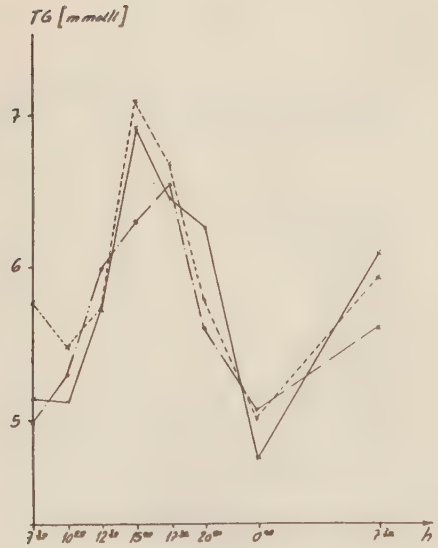


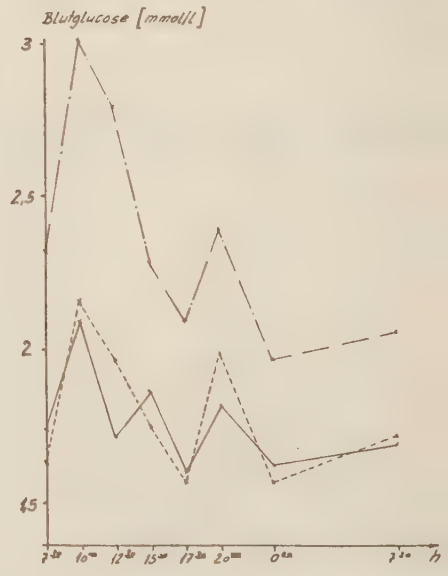
Pat. Nr.: 5

Abb. 12.3.



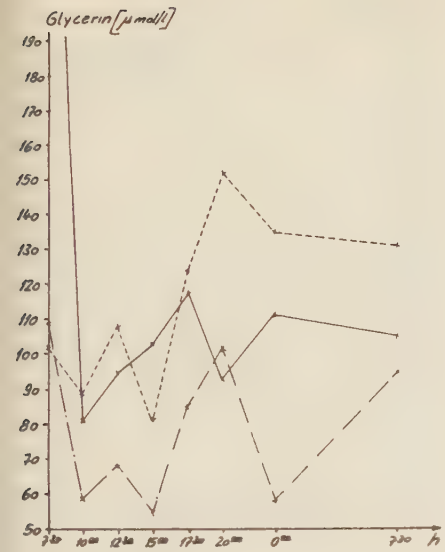


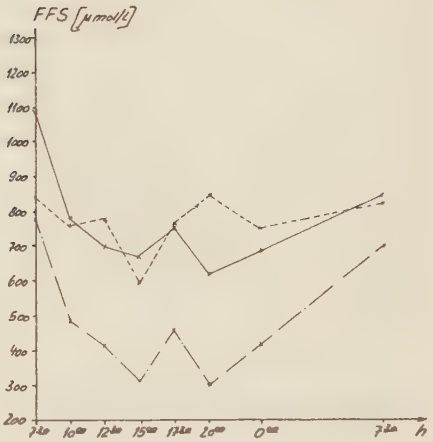


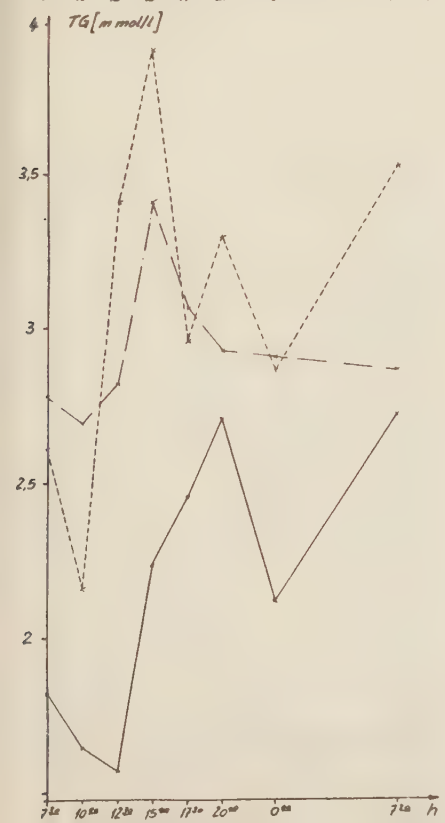


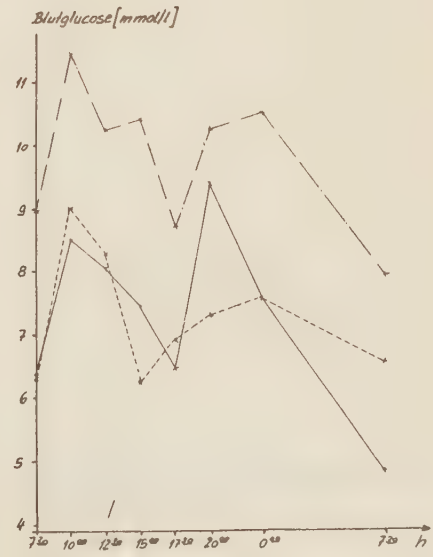
Pat. Nr.: 7

Abb. 12.4.



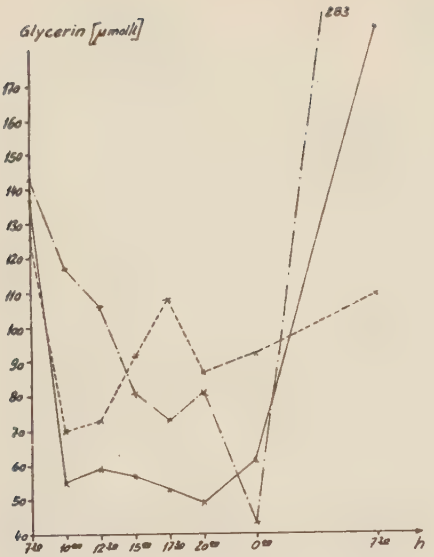


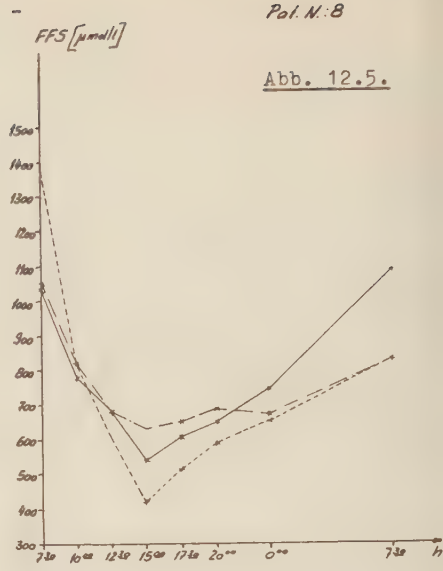


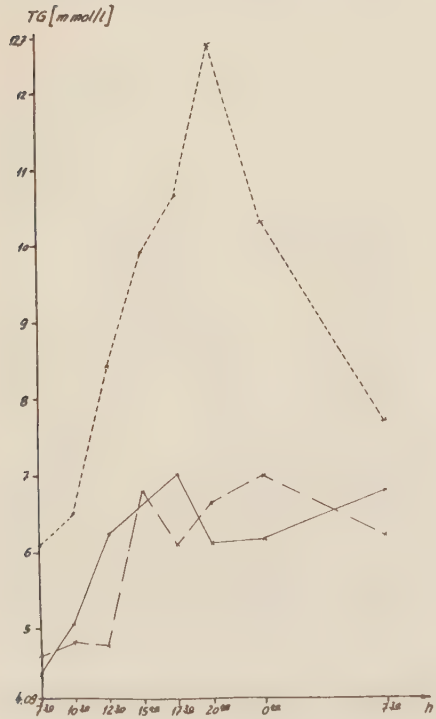


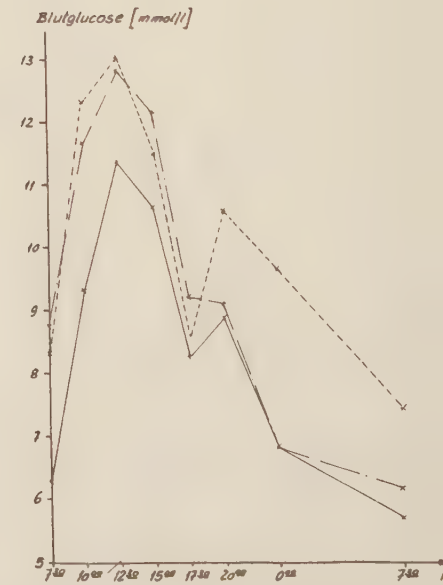
Pat. N.: 8

Abb. 12.5.



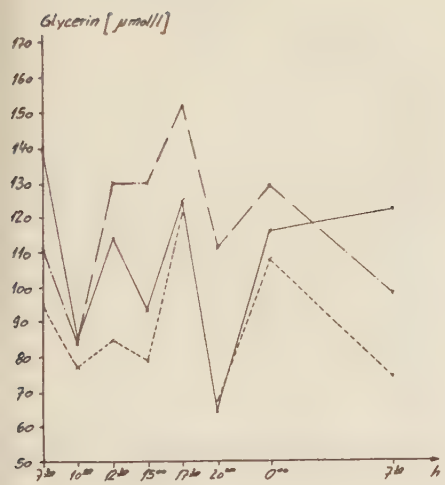


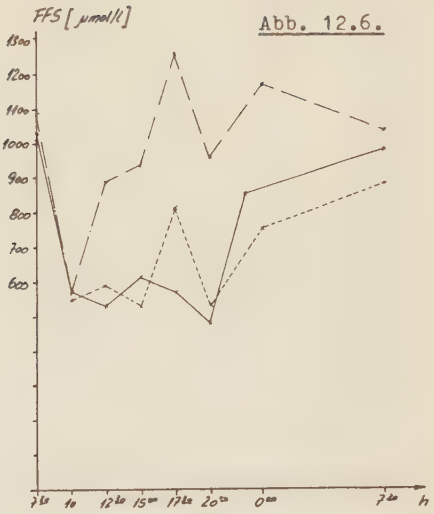


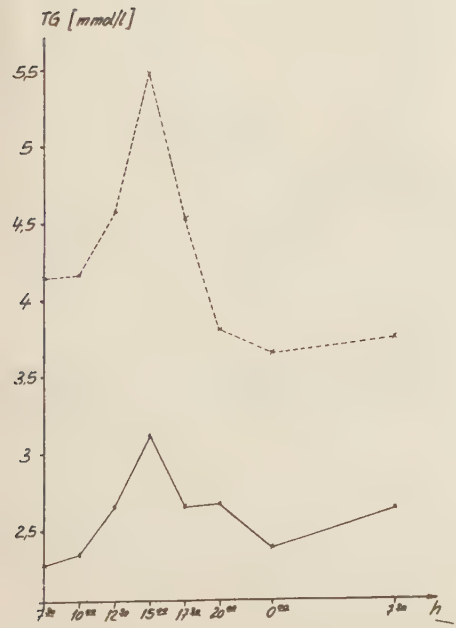


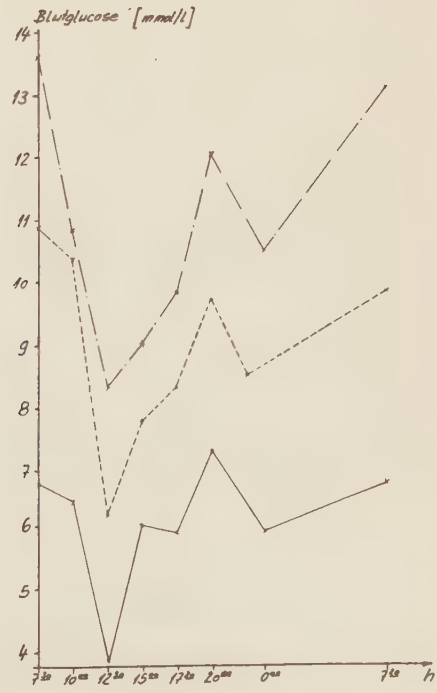
Pat. Nr.: 9

Abb. 12.6.



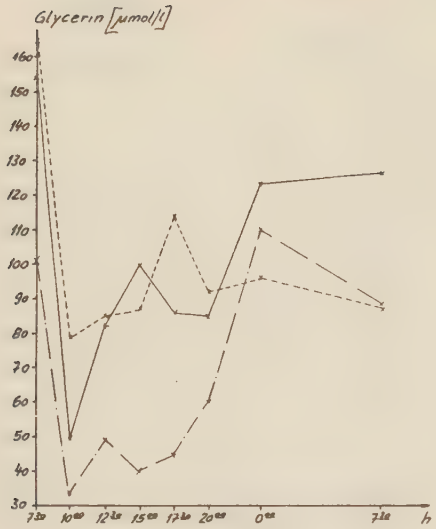


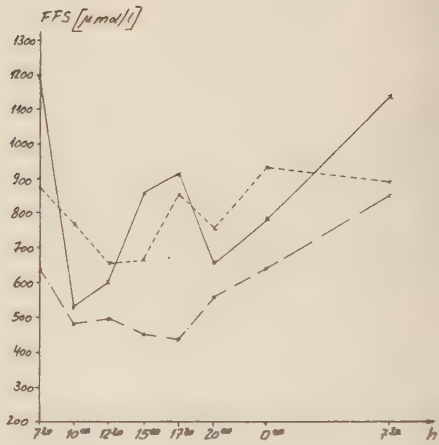


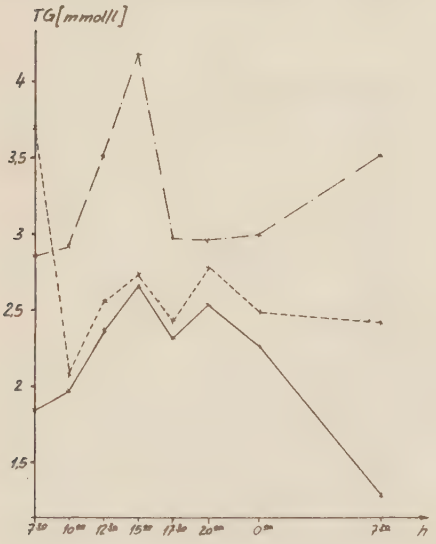


Pol. Nr.: 12

Abb. 12.7.







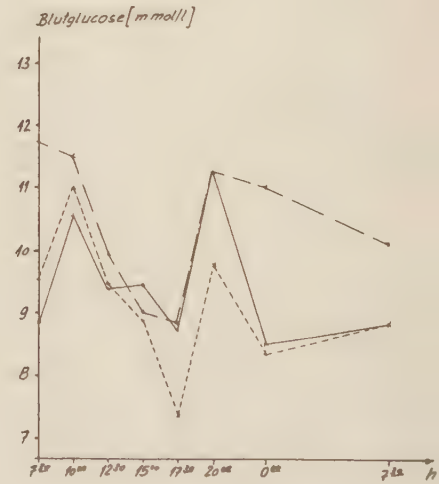
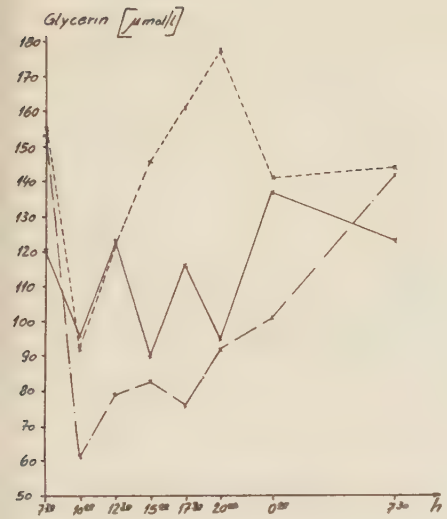
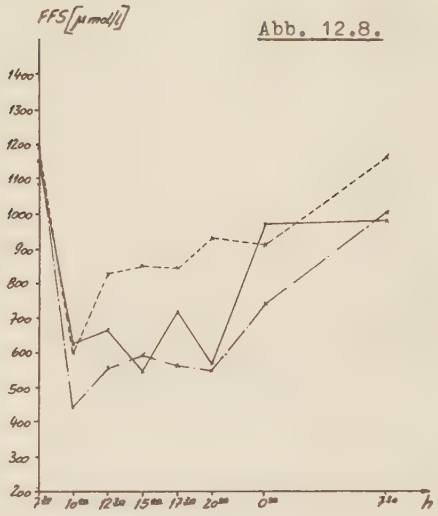
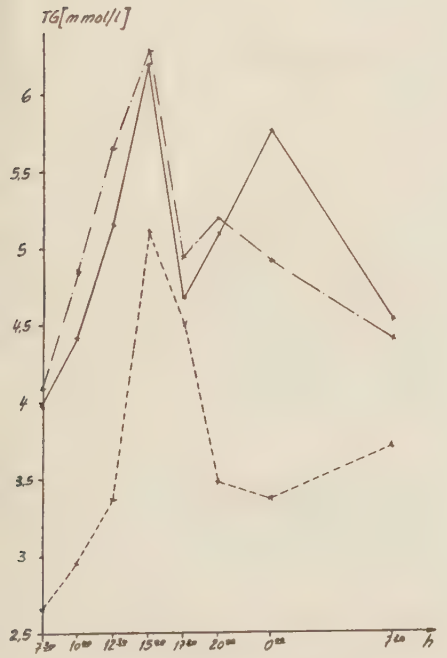
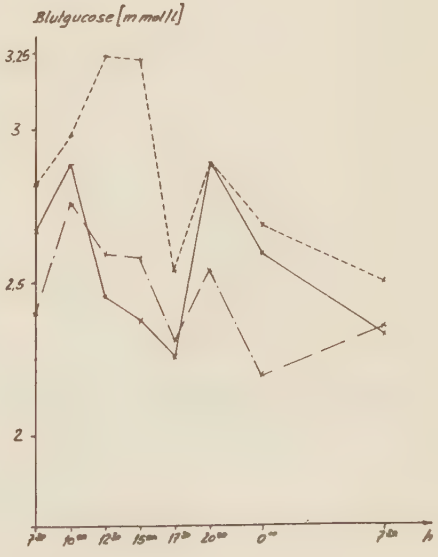


Abb. 12.8.


Glycerin [µmol/l]
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
h

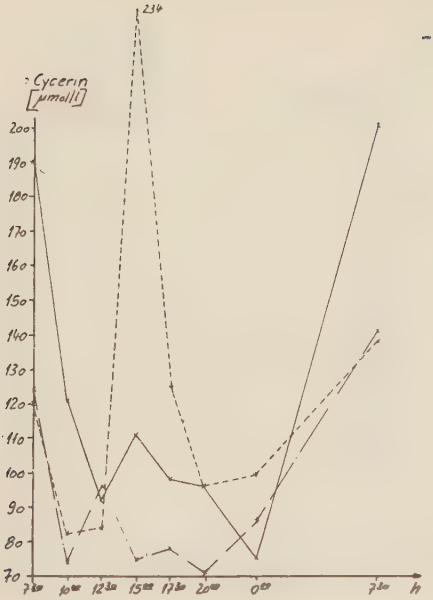

FFS [µmol/l]
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
h

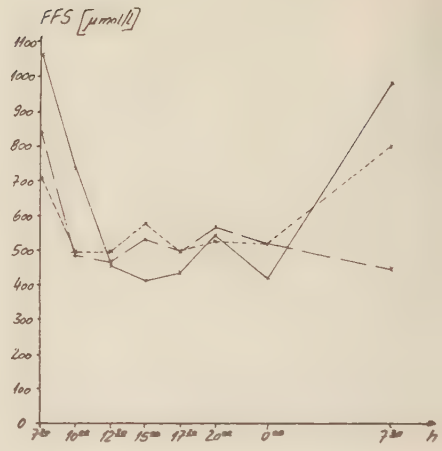

TG [mmol/l]
6
5,5
5
4,5
4
3,5
3
2,5
h

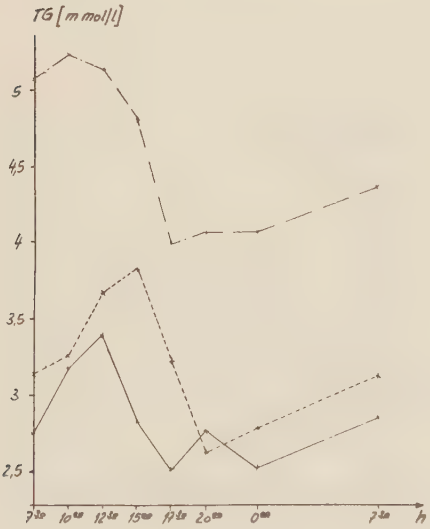

Blutglucose [mmol/l]
3,25
3
2,5
2
h

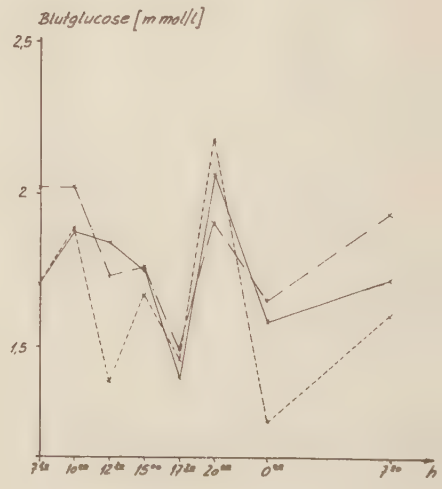
Pat. Nr.: 14

Abb. 12.9.



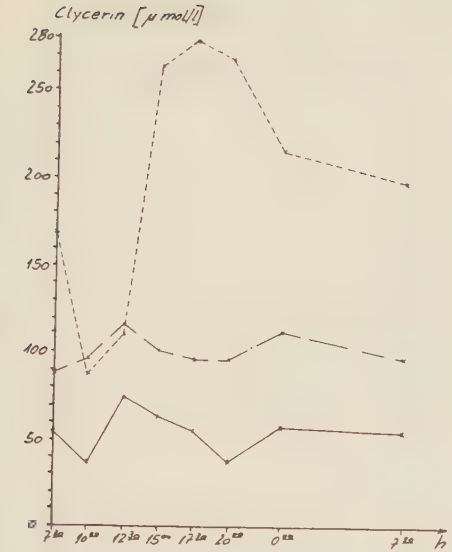


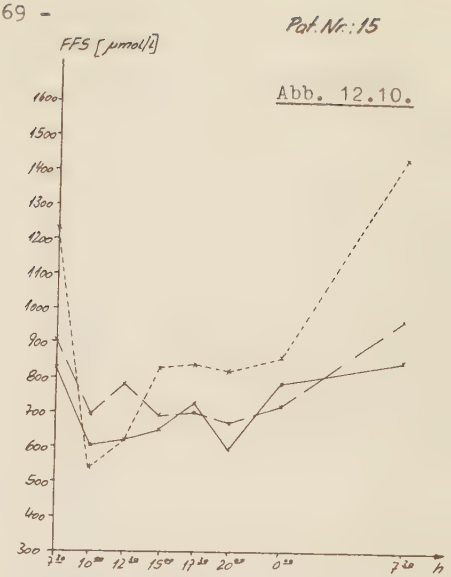


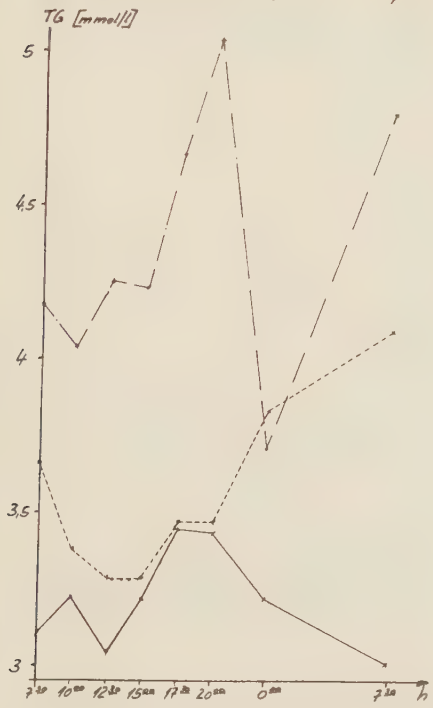


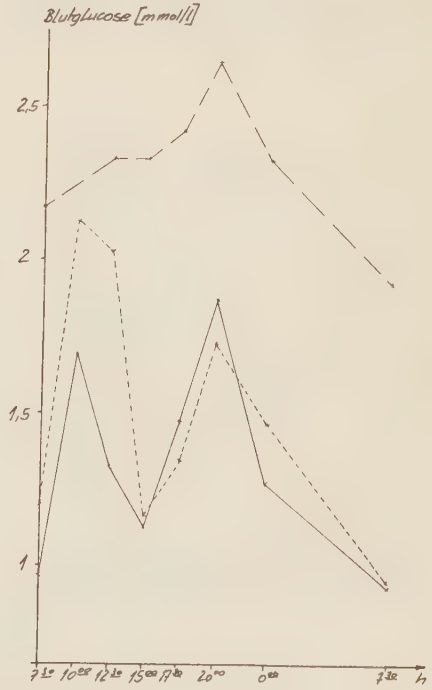
Pat. Nr.: 15

Abb. 12.10.



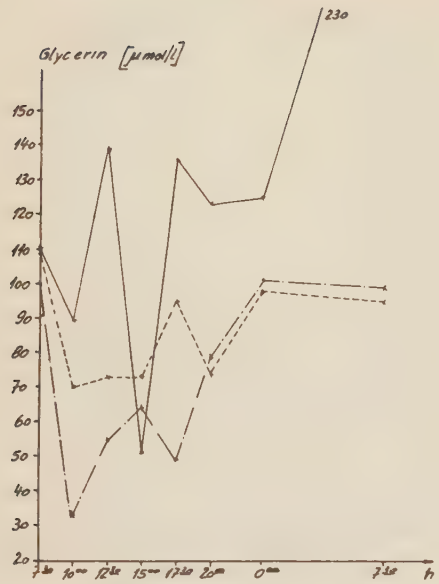


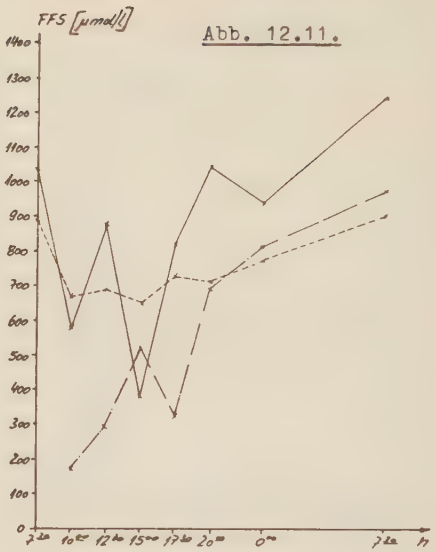


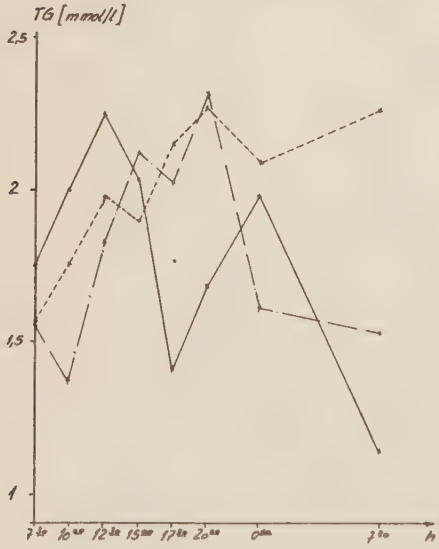


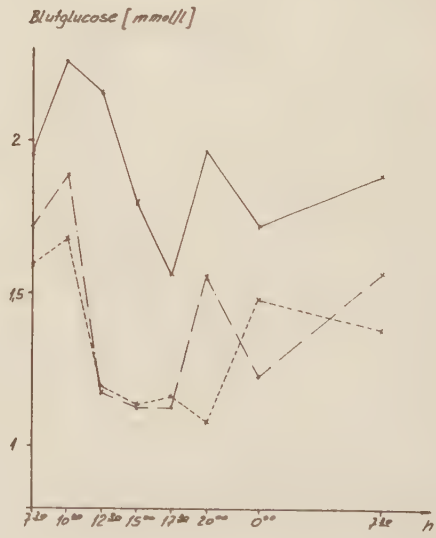
Pat. Nr.: 16

Abb. 12.11.



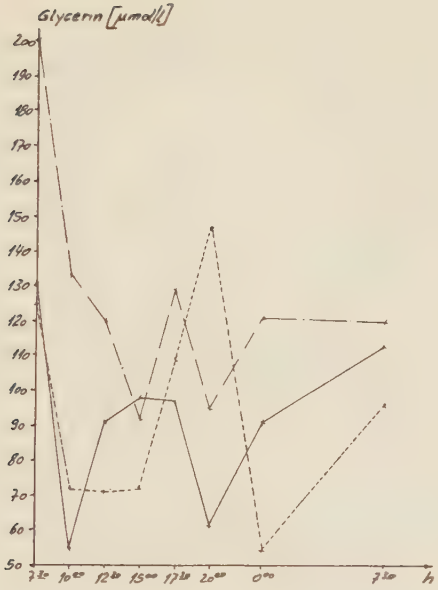


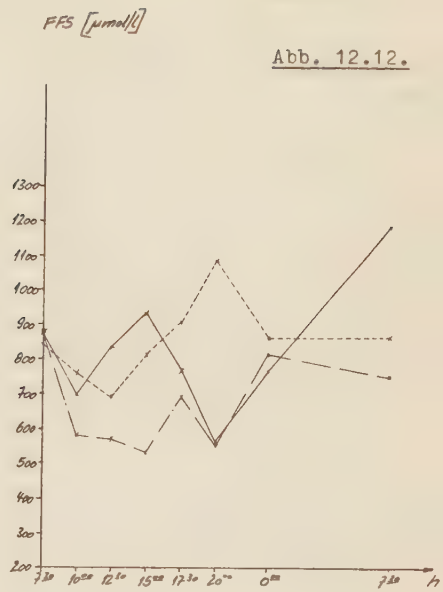


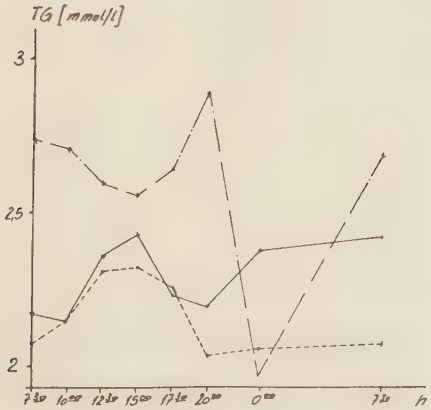


Pat. Nr.: 17

Abb. 12.12.







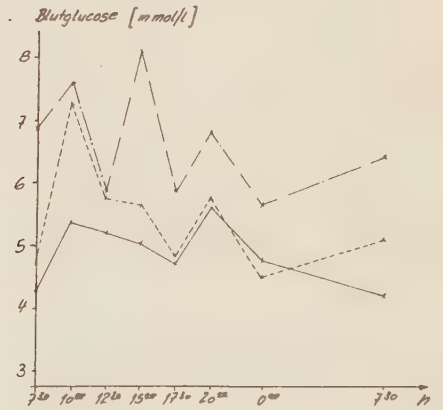
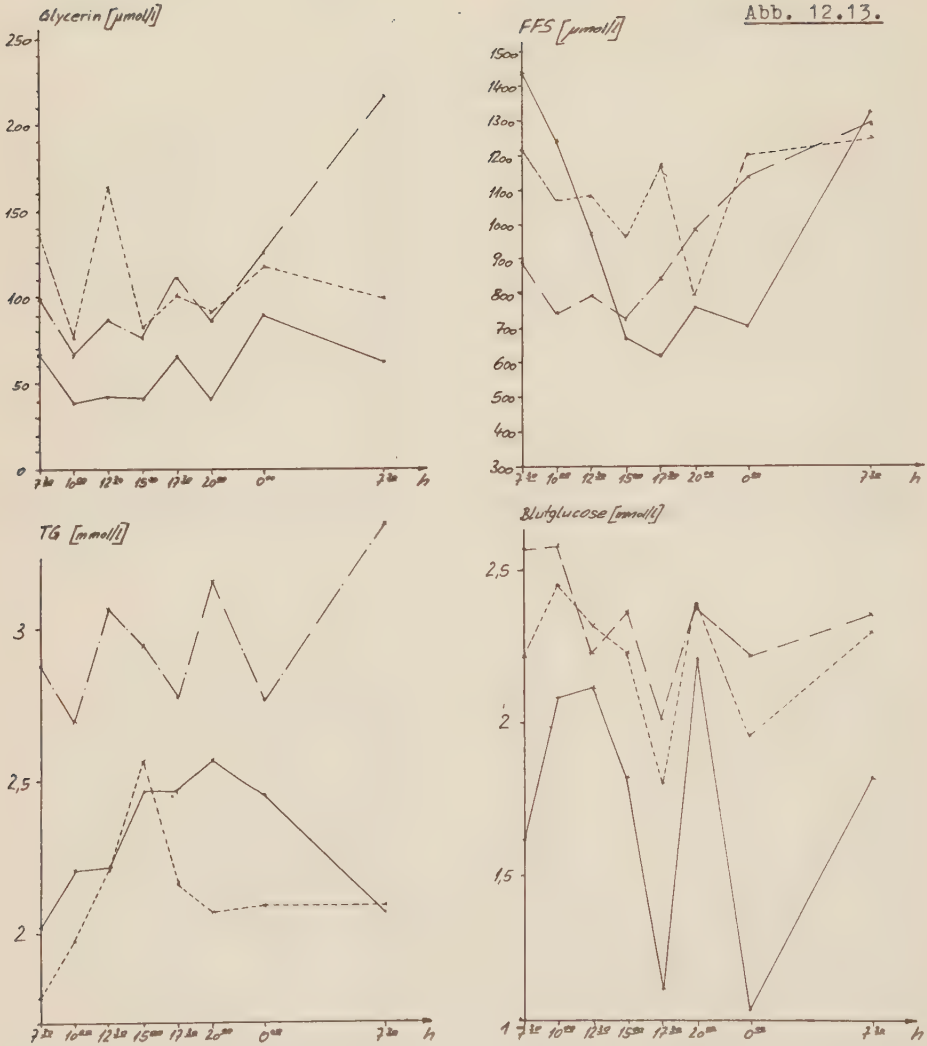
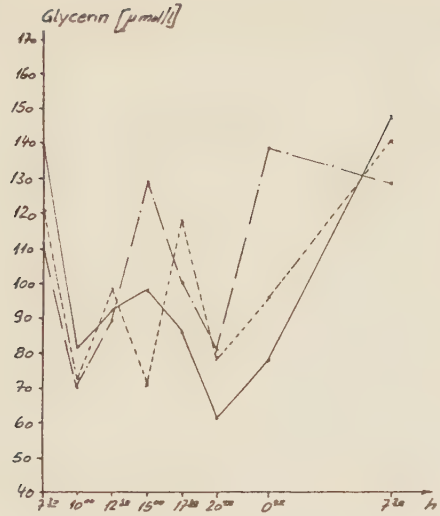


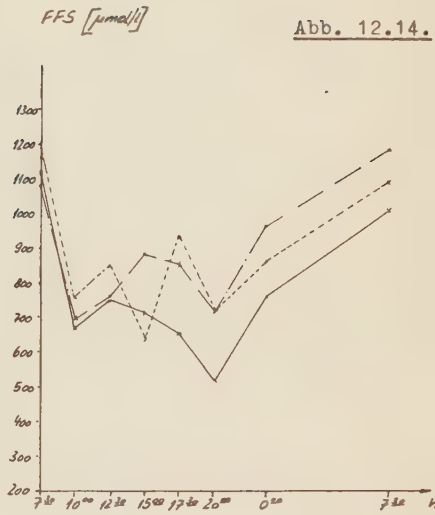
Abb. 12.13.

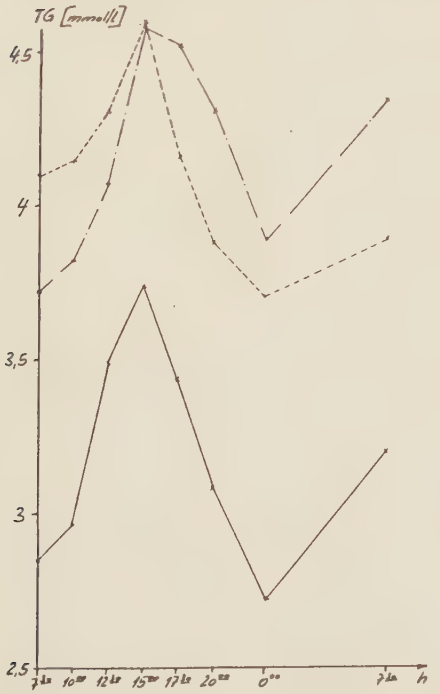


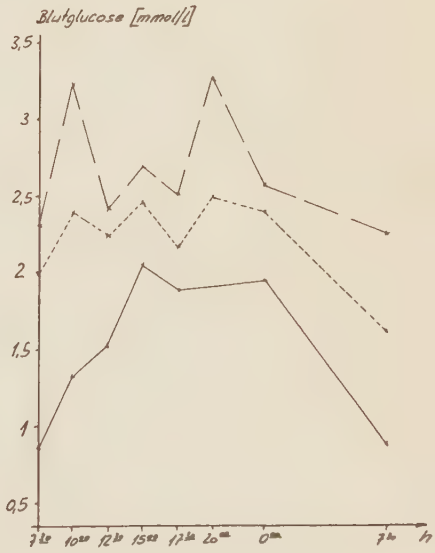
Pat. Nr.: 20

Abb. 12.14.









7. LITERATUR

1) ALBRINK, M.J., MAN, E.B.: Serum Triglycerides in Health and Diabetes. Diabetes 7, 194-201 (1958)

2) ANON., - : New Weight Standards for Men and Women. Statist. Bull. Metropolitan. Life Ins. Co. 40, 2 (1959)

3) BARTELS, - : Ueber die therapeutische Verwerthung der Salicylsäure und ihres Natronsalzes in der inneren Medicin. Deutsche med. Wchnschr. 4, 423-425, 4, 435-437 (1878)

4) BERGER, M.: Untersuchungen zur Regulation des Glukosestoffwechsels der Skelettmuskulatur. Habilitationsschrift, Düsseldorf 1975

5) BERGER, M.: Untersuchungen zur Lipolyse am menschlichen Fettgewebe in vitro. Med. Diss. Düsseldorf 1969

6) BLUMENTHAL u. Mitarb.: l.c. Gries,F.A. Diättherapie des Diabetes mellitus. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 2009-2024 (1976)

7) BOEHRINGER MANNHEIM: Exposé BM 11.189 S. 20, 1977

8) BRAUNSTEINER, H., SAILER, S., SANDHOFER, F.: Plasmalipide bei Patienten mit Diabetes mellitus. Klin. Wschr. 44, 116-119 (1966)

9) CARLSON, L.A., ÖSTMAN, J.: Effect of Salicylates on Plasma-Free Fatty Acid in Normal and Diabetic Subjects. Metabolism 10, 781-787 (1961)

10) CONSTAM, G.R.: The Long - Term Prognosis of Diabetes Mellitus. Annals of life insurance Medicine, Vol. III, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1967, S.229

11) DAVIDSON, P.C., ALBRINK, M.J.: Insulin Resistance in Hyperglyceridaemia. Metabolism 14, 1059 (1965)

12) DOLE, V.P.: A Relation Between Non-Esterified Fatty Acids in Plasma and the Metabolism of Glucose. J. clin. Invest. 35, 150-154 (1956)

13) DOLE, V.P., MEINERTZ, H.: Microdetermination of Longchain Fatty Acids in Plasma and Tissue. J. Biol. Chem. 235, 2595 (1960)

14) DROST, H., GRÜNEKLEE, D., KORTHAUS, G., GRIES, F.A.: Einfluß einer Clofibrattherapie auf die Glukagon-, Insulinsekretion sowie Glukosetoleranz bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie Typ IV. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 835 (1976)

15) DÜRNER, K.: Der Einfluß von intragastraler Nahrungszufuhr und oraler Sulfonylharnstoffgabe auf Parameter des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels. Med. Diss. Ludwig-Maximilians-Univ. München 1974

16) EBSTEIN, W.: Zur Therapie des Diabetes mellitus, insbesondere über die Anwendung des salicylsauren Natron bei demselben. Berl. klin. Wchnschr. 13, 337-340 (1876)

17) EBSTEIN, W., MÜLLER, J.: Weitere Mitteilungen über die Behandlung des Diabetes mellitus mit Carbolsäure nebst Bemerkungen über die Anwendung der Salicylsäure bei dieser Krankheit. Berl. klin. Wchnschr. 12, 53-56 (1875)

18) EGGSTEIN, M., KREUTZ, F.H.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. Klin. Wschr. 44, 262-273 (1966)

19) GALTON, D.J.: The Human Adipose Cell: A Model for Errors in Metabolic Regulation. London, Butterworths, 1971

20) GRIES, F.A.: Diättherapie des Diabetes mellitus. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 2009-2024 (1976)

21) GRIES, F.A.: Wechselbeziehungen zwischen Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel. Habil. Schr. Düsseldorf 1967

22) GRIES, F.A., BERGER, M., OBERDISSE, K.: Untersuchungen zum antilipolytischen Effekt des Insulins am menschlichen Fettgewebe in vitro. Diabetologia 4, 262-267 (1968)

23) GRIES, F.A., BERCHTOLD, P., BERGER, M.: Adipositas. Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1976

24) GRIES, F.A., ENGELHARDT, A., CRAMER, M., JAHNKE, K.: Metabolite des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels bei normgewichtigen Stoffwechselgesunden sowie bei Adipösen und Diabetikern. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76, 371-374 (1970)

25) GRIES, F.A., OBERDISSE, K.: Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus. Dtsch. Med. Wschr. 95, 727-734 (1970)

26) GRIES, F.A., POTTHOFF, S., JAHNKE, K.: Effects of Insulin on the Metabolism of Triglycerides. Excerpta Medica Found. Amsterdam Int. Congr. Series 74, 12 (1964)

27) GRÜNEKLEE, D., GRIES, F.A., PREISS, H., JAHNKE, K., DAWEKE,H.: Seruminsulin bei essentiellen und alkohol-induzierten Hyperlipämien. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 75, 875 (1969)

28) GRÜNEKLEE, D., GRIES, F.A., PREISS, H., DAWEKE, H.: Untersuchungen zum Verhalten von endogenem und exogenem Insulin im Blut bei essentieller Hyperlipämie. 4. Kongr. Dtsch. Diabetes-Ges. Ulm 1969

29) HADDEN, D.R., BHATIA, S.K., RIGAS, A., WEAVER, J.A., MONTGOMERY, D.A.D.: Circadian Variation of Glucose, Insulin and Free Fatty Acids during the Long-Term Use of Oral Hypoglycaemic Agents in Diabetes Mellitus with Special Reference to Glibenclamide. Postgrad. Med. J., 46 Suppl., 53-57 (1970)

30) HASSELBLATT, A.: Interrelations between Lipid and Carbohydrate Metabolism. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 269, 331-345 (1971)

31) HEPP, D., POFFENBARGER, Ph. L., ENSINCK, J.W. WILLIAMS, R.H.: Effects of Nonsuppressible Insulin-Like Activity and Insulin on Glucose Oxidation and Lipolysis in the Isolated Adipose Cell. Metabolism 16, 393-401 (1967)

32) HIRSCH, E.F., PHIBBS, B.P., CARBONARO, L.: Parallel Relation of Hyperglycemia and Hyperlipemia (Esterified Fatty Acids) in Diabetes. A.M.A. Arch. Int. Med. 91, 106-117 (1953)

33) JAEGER, Ch.: Zur Wirkung eines Adenosin-Derivates im Vergleich zur Nikotinsäure auf die Konzentration der freien Fettsäuren im Blut. Med. Diss. Univ. Heidelberg 1977

34) JAHNKE, K.: Hyperlipidämie und Diabetes mellitus. Therapiewoche 21, 561-568 (1971)

35) JOHNSON, S.: Retinopathy and Nephropathy in Diabetes, Comparison of the Effects of Two Forms of Treatement. Diabetes 9, 1 (1960)

36) JUNGAS, R.L., BALL, E.G.: Studies on the Metabolism of Adipose Tissue XII. The Effects of Insulin and Epinephrine on Free Fatty Acid and Glycerol Production in the Presence and Absence of Glucose. Biochemistry 2, 383-388 (1963)

37) KOCH, G.G.: The Use of Nonparametric Methods in the Statistical Analysis of the Two-Period Change-Over Design. Biometrics 28, 577 (1972)

38) KOHOUT, M., KOHOUTOVA, B., HEIMBERG, M.: The Effect of Chain Length and Degree of Unsaturation of the Fatty Acid Substrate on the Output of Triglyceride by the Liver. Biochim. Biophys. Acta 210, 171-176, (1970)

39) KOSCHINSKY, TH., GRIES, F.A.: Glycerin-Kinase und Lipolyse des menschlichen Fettgewebes in Abhängigkeit vom relativen Körpergewicht. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 352, 430-432 (1971)

40) KREUTZ, F.H.: Enzymatische Glyzerinbestimmung. Klin. Wschr. 40, 362-363 (1962)

41) KUNKEL, W., HAUPT, E., FRÖHLICH, A., SCHÖFFLING, G. Der Einfluß der Gewichtsreduktion auf Verlauf und Behandlung des Erwachsenendiabetes. Med. Welt 23, 976 (1972)

42) LAUBE, H., PFEIFFER, E.F.: Zur Bedeutung von Gewichtsreduktion und erhöhten Triglyceridwerten beim Protodiabetes. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 78, 1288-1291 (1972)

43) LIEBERMEISTER, H., DAWEKE, H., GRIES, F.A., GRÜNEKLEE, D., PROBST, G., JAHNKE, K.: Einfluß der Gewichtsreduktion auf Metabolite des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels und auf das Verhalten des Seruminsulins bei Adipositas. Diabetologia 4, 123 (1968)

44) LISCH, H.-J.: Pathophysiologie der Lipolyse im menschlichen Fettgewebe. Wien. klin. Wschr. 89, Suppl.73 3-12 (1977)

45) LOHMANN, D., KOLL, P.: Körpergewicht und Therapieform im Verlauf des Diabetes mellitus. Dtsch. Z. Verdau.-u. Stoffwechselkr. 33, 1-9 (1973)

46) MARKS, H.H., KRALL, L.P.: l.c. Gries, F.A.: Diättherapie des Diabetes mellitus. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 2009-2024 (1976)

47) MEHNERT, H.: Diättherapie bei Diabetes mellitus und Übergewicht. Dtsch. Med. J. 23, 10-16 (1972)

48) MORRIS, H.J., WEST, D.A., BOLINGER, R.E.: Effect of Oral Sulfonylurea on Plasmatriglycerides in Diabetes. Diabetes 13, 87-89 (1964)

49) OPITZ, K.: Pharmakologische Beeinflussung der Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe. in: Pathophysiologie des Fetttransportes und Fettstoffwechsels . Pallas Verlag Dr. Edmund Gans Lochham bei München, (1963) S.33-35

50) RANDLE, P.J., HALES, C.N., GARLAND, P.B., NEWSHOLME, E.A.: The Glucose Fatty-Acid Cycle and its Role in Insulin Sensitivity and the Metabolic Disturbances in Diabeten Mellitus. Lancet 1, 785-789 (1963)

51) REAVEN, G.M., LERNER, R.L., STERN, M.P. FARQUHAR, J.W.: Role of Insulin in Endogenous Hypertriglyceridemia. J. clin. Invest. 46, 1756-1767 (1967)

52) RIZAK, M.: Activation of an Epinephrinesensitive Lipolytic Activity from Adipose Tissue by Adenosine 3'5'-Phosphate. J. Biol. Chem. 239, 392-395 (1964)

53) SAILER, S., BOLZANO, K., SANDHOFER, F., SPATH, P., BRAUNSTEINER, H.: Triglyceridspiegel und Insulinkontentration im Plasma nach oraler Glukosegabe bei Patienten mit primärer kohlenhydratinduzierter Hypertriglyceridämie. Schweiz. med. Wschr. 98, 1512 (1968)

54) SAILER, S., SANDHOFER, F., BRAUNSTEINER, H.: Overweight and Triglyceride Level in Normal Persons and Patients with Diabetes Mellitus. Metabolism 15, 135-137 (1966)

55) SAILER, S., SANDHOFER, F., BRAUNSTEINER, H.: Umsatzraten für freie Fettsäuren und Triglyceride im Plasma bei essentieller Hyperlipämie. Klin. Wschr. 44, 1032-1036 (1966)

56) SCHMIDT, F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glukose und Fruktose nebeneinander. Klin. Wschr. 39, 1244 (1961)

57) TRAGL, K.H., BERINGER, A., GEYER, G.: Der Einfluß der unveresterten Fettsäuren im Plasma auf die Insulinempfindlichkeit. In: Diabetes mellitus Verhandlungen des I. Internationalen Donau Symposiums über Diabetes mellitus Herausg. A. Beringer u. E. Deutsch Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien (1970), 477-482

58) VAUGHAN, M., BERGER, J.E., STEINBERG, D.: Hormone-sensitive Lipase and Monoglyceride Lipase Activities in Adipose Tissue. J. Biol. Chem. 239, 401-409 (1964)

59) VOGELBERG, K.H., GRIES, F.A.: Hyperlipoproteinämie bei Diabetes mellitus. Münch. Med. Wschr. 115, 650-655 (1973)

60) WAHLEFELD, A.W.: Triglyzeride. Bestimmung nach enzymatischer Verseifung. In: H.U.Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse, Bd.II, Verlag Chemie, Weinheim (197) S.1878

61) WALTHER, H.: Tagesprofile von Blutzucker, Serum-insulin, Blutlipiden und -keto-körpern bei Normalpersonen und Patienten mit Erwachsenendiabetes mellitus unter Behandlung mit oralen Antidiabetica und Diäten unterschiedlicher Nährstoffrela-tionen.
Med. Diss. Düsseldorf 1973

62) WESTERMANN,E.: Mechanismus und pharmakologische Beeinflussung der endokrinen Lipo-lyse.
In: Die Pathogenese des Diabetes mellitus. Die endokrine Regu-lation des Fettstoffwechsels. Zwölftes Symposion der deut-schen Gesellschaft für Endo-krinologie, zugleich zweite Jahrestagung der deutschen Diabetes-Gesellschaft
Herausg. Prof. Dr. E. Klein
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1967, S. 154-173

63) YOUNG, D.R., PELLIGRA, R., SHAPIRA,J., ADACHI, R.R., SKRETTINGLAND, K.: Glucose Oxidation and Replacement during Prolonged Exercise in Man.
J. Appl. Physiol. 23, 734-741 (1967)

Herrn Professor Dr. med. F. Arnold Gries danke ich für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Versuche sowie den Rat bei der Anfertigung der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. Christiane Bräuning für die Beratung bei der Durchführung der Studie und den Laborantinnen für die freundliche Unterstützung bei der Auswertung der Versuche.

Lebenslauf

Am 9.9.1953 wurde ich als Tochter des Gärtnermeisters Peter Dickmann und seiner Frau Christel geb. Berger in Düsseldorf geboren. Ich besuchte zunächst die Volksschule in Hoeningen, anschließend die Schule Marienberg in Neuß, die ich 1972 mit dem Abitur verließ. Im Wintersemester 1972/73 nahm ich das Medizinstudium an der RWTH Aachen auf, vom Sommersemester 1973 an studierte ich an der Universität Düsseldorf. Dort schloß ich das Studium am 8.5.1979 mit dem Staatsexamen ab. Im Oktober 1979 habe ich mit der Weiterbildung zum Arzt für Innere Medizin begonnen.